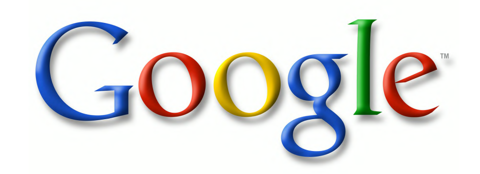
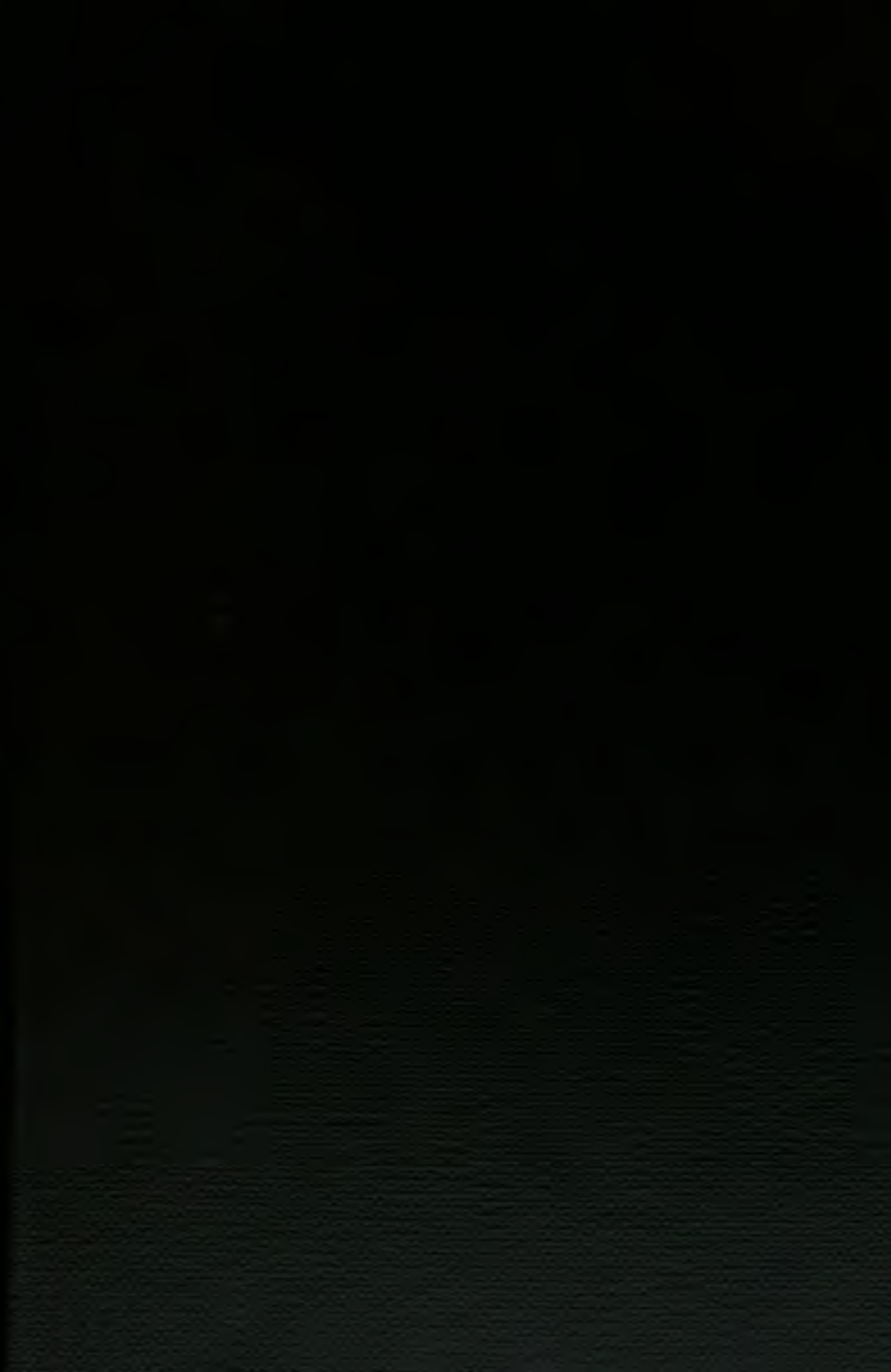
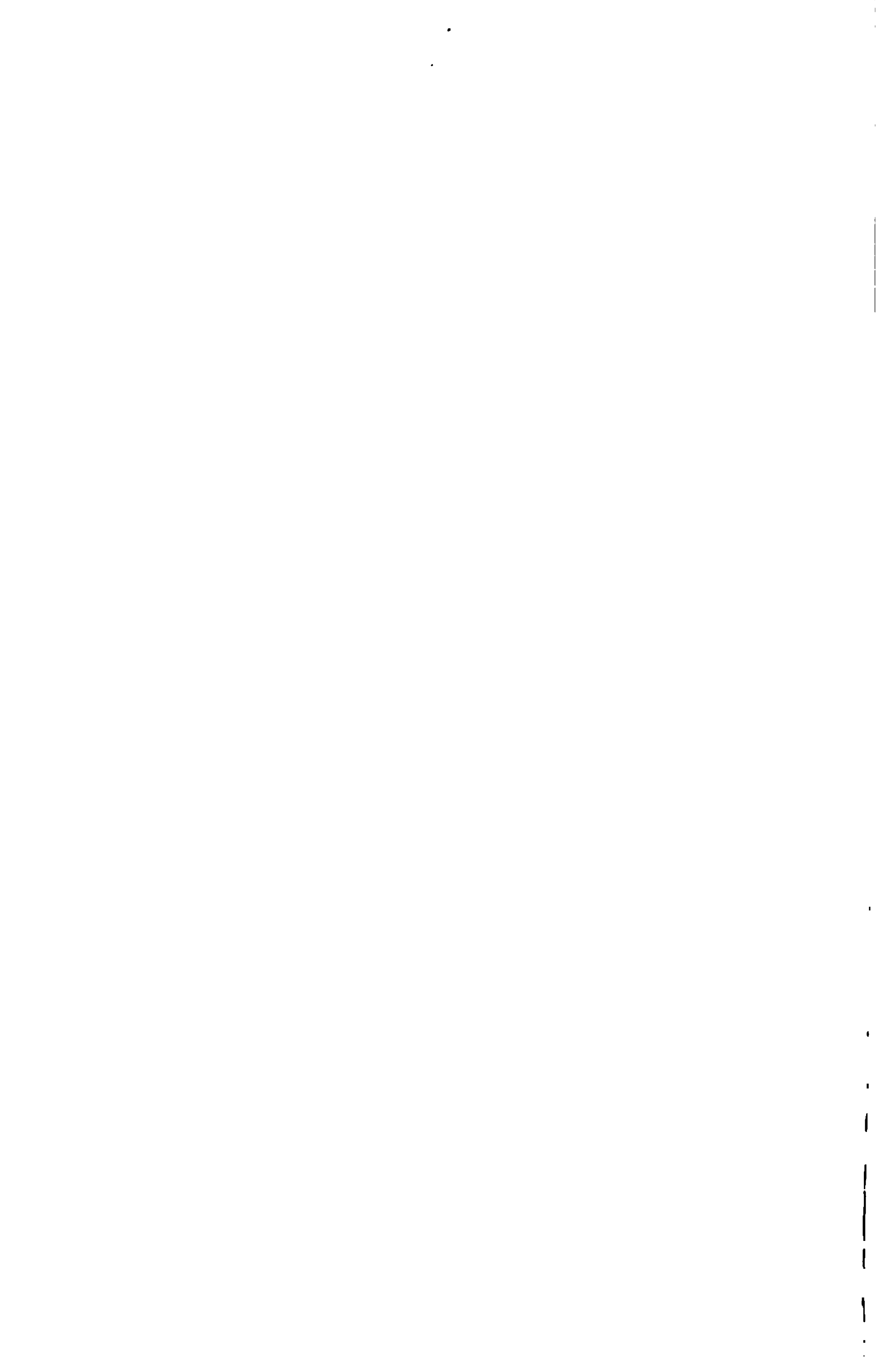






Archiv

für

pathologische Anatomie und Physiologie

und für

klinische Medicin.

Herausgegeben

von

Rudolf Virchow.

Band 150.

Folge XIV. Band X.

Mit 16 Tafeln, 31 Textfiguren und dem Bildniss des Herausgebers.

Berlin,

Druck und Verlag von Georg Reimer.

1897.

Inhalt des 150. Bandes.

Erstes Heft (16. October).

Zweites Heft (16. November).

Drittes Heft (15. December).



[illegible]ner phot. Heliogr. M.H. & Co.

Rudolf Virchow

Verlag von Georg Reimer in Berlin

Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 150. (Vierzehnte Folge Bd. X.) Hft. 1.

I.

Unser Jubelband

von Rud. Virchow.

Der „Prospectus“, mit dem dieses Archiv in die Welt geschickt wurde, ist vom April 1847 datirt. Seitdem sind 50 Jahre dahin gegangen und die Zahl der Bände wird mit dem gegenwärtig beginnenden 150 betragen. Das ist in dem wechselvollen Gange der medicinischen Literatur, die so viele Unternehmungen entstehen und vergehen lässt, ein Ereigniss, welches verdient, die Aufmerksamkeit wenigstens für ein Kurzes zu beschäftigen. Für den Herausgeber, der seit dem frühen Tode seines Mitbegründers Benno Reinhardt (1852) die Sorge für die Fortführung des Archivs allein übernehmen musste, läge der Gedanke, eine Geschichte dieses umfangreichsten Werkes der deutschen medicinischen periodischen Presse zu schreiben, recht nahe. Gerade jetzt, wo ein neues Jahrhundert heraufdämmert, wäre es vielleicht nützlich, den Entwickelungsgang unserer Wissenschaft während der letzten Hälfte des gegenwärtigen Jahrhunderts an einem praktischen Beispiele zu erörtern. Es mag sein, dass ich das noch einmal nachhole; für diesmal hindert mich nicht bloss die fast erdrückende Last der Geschäfte, die sich allmählich um mich gesammelt haben, sondern auch der Umstand, dass ich in meinem Alter nicht mehr die Zuver-

sicht fortschreitender Arbeit besitze, welche mich berechtigte, meine Theilnahme an dieser Arbeit programmatisch zu formuliren. Mehr und mehr habe ich mich daran gewöhnt, die Kritik gewähren zu lassen, ohne jeden Augenblick in die Bewegung einzugreifen, und gerade in diesem Augenblick fühle ich um so weniger den Anreiz zu antikritischer Thätigkeit, als ich nicht ohne grosse Befriedigung sehe, wie meine Grundanschauungen auch bei denen, die ihnen oft und lange widerwillig entgegenstanden, Boden gewinnen und sich ausbreiten. Auch Gegner sprechen meine Sprache, manche erscheinen mir verwandt, und wenn sie in ihren Schlüssen zu anderen Sätzen gelangen, als ich sie entwickelt habe, so sind wir doch nahezu Eines in dem, was ich vom ersten Augenblick meiner Lehrthätigkeit als das Wesentlichste betrachtet habe: in der Methode.

Die Geschichte der periodischen Presse in der Medicin würde ungleich klarer, als die Geschichte der medicinischen Literatur überhaupt, den gewaltigen Umschwung zeigen, den die verbesserte Methode der Beobachtung und der Untersuchung hervorgebracht hat und der mehr als eine Reform geworden ist. Als wir dieses Archiv gründeten, dachten wir nur an eine Reform. Aber thatsächlich ist aus der Reform eine Revolution geworden, welche Aussehen und Inhalt unserer Wissenschaft so stark verändert hat, dass der Gegensatz gegen die Medicin aus dem Anfange dieses Jahrhunderts fast ebenso gross geworden ist, als im 16. Jahrhundert der Gegensatz gegen die Galenische Doctrin. Es ist die Einführung der naturwissenschaftlichen Methode, welche dieses bewirkt hat, und wenn dieses Archiv nicht das Monopol in Anspruch nehmen kann, diese Einführung bewirkt zu haben, so darf es doch in aller Bescheidenheit fordern, dass ihm die Ehre nicht verkürzt werde, die Fahne der neuen Zeit zuerst in ihrer vollen Reinheit entfaltet und stets unentwegt aufrecht erhalten zu haben.

Es mag gestattet sein, bei dieser Gelegenheit an eine kleine Skizze zu erinnern, die ich nach dem Tode Reinhardt's veröffentlichte (dieses Archiv. 1852. Bd. IV. S. 541). In diesen „Erinnerungsblättern“ habe ich den Zustand der medicinischen Presse Deutschlands, wie er in der Mitte der vierziger Jahre war, in einigen scharfen Zügen dargelegt und gezeigt, dass unser Vor-

gehen durch die Nothwendigkeit der Dinge, nicht durch persönliche Interessen bedingt war. Nachher hat sich vielfach die Meinung verbreitet, es handle sich für mich um das persönliche Interesse an der von mir aufgestellten Cellularpathologie, und zwar nicht sowohl um die thatsächliche Lehre, als vielmehr um das „System". Ich habe demgegenüber darauf hinweisen dürfen, dass ich schon in dem einleitenden Artikel dieses Archivs (1847. Bd. I. S. 3) „über die Standpunkte in der wissenschaftlichen Medicin" meinen Widerwillen gegen die Systeme in kräftigster Weise ausgesprochen und meine Ziele, wie auch in späteren Arbeiten, ganz bestimmt bezeichnet hatte. Die Cellularpathologie ist kein System; sie hat, wie die Erfahrung gelehrt hat, Raum für jede thatsächliche neue Wahrheit auf dem grossen Gebiete unserer Wissenschaft. Verschieden von den früheren sogenannten „Zelltheorien" erfasst sie die Zelle als das lebende Element, dessen Leidens- und Thätigkeitsgeschichte die pathologische Physiologie darstellen soll. Hier handelt es sich um ein Princip, nicht um ein System. An dem Princip lässt sich nichts ändern; es bleibt dasselbe, wie man auch seine Verwirklichung im einzelnen Falle deuten oder gestalten mag.

Wie mir scheint, ist dies deutlicher geworden, als ich den Anspruch erhob, die Pathologie als eine biologische Wissenschaft anzuerkennen, wie ich es ausführlicher in meinem Vortrage vor der Royal Society in London (1893) gethan habe. Damit ist das, was das Archiv erstrebt, in kürzester und deutlichster Weise ausgedrückt, und ich denke, diese Forderung wird nun auch fast widerspruchslos als richtig anerkannt. Auf diesem Boden wird die Forschung weiterschreiten, und wer auch künftig das Archiv redigiren sollte, er wird nicht umhinkönnen, denselben Boden zu vertheidigen. Das ist mein Trost im Alter. Ich sehe das gesichert, was ich seit meinem Eintritt in die forschende Thätigkeit angestrebt habe und was mir allerdings so theuer geworden ist, als wäre es mein persönliches Besitzthum. Ich weiss jetzt, dass die biologische Richtung auch nach mir entwickelungsfähig und die Grundlage bleiben wird, welche bewusst und unbewusst nicht nur dem pathologischen Forscher, sondern auch dem praktischen Arzt als ein sicherer Boden für sein Denken und seine Entschliessungen dienen kann.

Möge dafür dieser Jubelband ein Zeugniss ablegen! Auch ohne festlichen Prunk wird er der Welt verkünden, dass ein halbes Jahrhundert keine Schwächung im Streben, keine Minderung im Princip hervorgebracht hat. Noch jetzt hat das Archiv eine Weltstellung: die lange Reihe seiner Bände bildet noch immer eine reiche, ja stets reicher werdende Quelle der Belehrung in allen Culturländern, und an seinem Inhalt stärkt sich stets von Neuem die wissenschaftliche Ueberzeugung, auf welcher der einheitliche Charakter der gesammten modernen Medicin beruht. Diese Einheitlichkeit aber ist unsere Stärke und unser Stolz.

II.

Die Continuität des Lebens als Grundlage der modernen biologischen Anschauung.

Nachträglich aufgezeichnete Skizze eines in der Allgemeinen Sitzung des XII. internationalen medicinischen Congresses zu Moskau am 19. August 1897 frei gehaltenen Vortrages

von Rud. Virchow.

Es ist ein bedeutungsvoller Zeitabschnitt, in welchem der gegenwärtige Congress zusammentritt. Nur wenige Jahre trennen uns von dem neuen Jahrhundert, dem die Einen mit Besorgniss, die Anderen mit enthusiastischen Hoffnungen entgegensehen. Jedermann bereitet sich auf grosse Veränderungen vor. Niemand weiss, welcher Art dieselben sein werden. Auch die Männer der Wissenschaft vermögen es nicht zu sagen. Aber jede grosse Veränderung in den äusseren Verhältnissen der Menschheit setzt eine Veränderung in den allgemeinen Anschauungen voraus, und eine solche ist nur denkbar als die Folge langer Vorbereitungen im Denken und Erkennen. Daher hat jeder Versuch, den Gang der Anschauungen zu verstehen, eine retrospective Seite, und ganz von selbst wird jeder, der sich ein Bild der kommenden Ereignisse entwerfen will, zu der

Frage gedrängt, welchen Schatz an Erkenntniss die Gegenwart und die nächstvorhergehende Vergangenheit der Zukunft zu überliefern hat. Handelt es sich um die höchsten Probleme, um das Verhältniss des Menschen zu der Welt, des Menschen zu seinen Umgebungen, um sein eigentliches Wesen, so kann nur die Wissenschaft die Antwort ertheilen, und die Medicin, als eine der vornehmlichsten Wissenschaften vom Menschen, ist vor Allem verantwortlich für eine klare Antwort. Können wir uns ausweisen als verständige Interpreten der Natur? hat das gegenwärtige Jahrhundert dem kommenden so vorgearbeitet, dass unsere Nachfolger auf einem sicheren Boden stehen werden, wenn sie unseren Schritten folgen?

Darauf habe ich zu antworten: ja, wir haben diesen sicheren Boden gewonnen. Für uns Alten ist es kein Gegenstand der Sorge, was unsere Nachfolger auf diesem Boden erreichen werden. Unser persönliches Interesse beschränkt sich darauf zu wissen, dass wir die hauptsächlichen Hindernisse beseitigt haben, welche das wissenschaftliche Denken und Handeln bedrohten. Welche positiven Fortschritte die neu gewonnene Freiheit zeitigen wird, wer vermöchte dies vorauszusehen? Aber dass die Schranken beseitigt sind, welche den weiteren Fortschritt unmöglich machten, das ist ein Vorzug, welchen die kommenden Geschlechter sicherlich mit Dank anerkennen werden.

Die Medicin ist eine sehr alte Wissenschaft, ja im Grunde die einzige, welche eine zusammenhängende Geschichte besitzt, die bis zu den Anfängen der Geschichte überhaupt zurückreicht. Jahrtausende hindurch hat sie gewisse Traditionen, gewisse Dogmen bewahrt. Trotzdem hat sie grosse Veränderungen, erfahren, keine grössere aber, als diejenige, welche sich im Laufe dieses Jahrhunderts vollzogen hat. Noch lebt mancher, der diese Veränderung von ihrem Anfange an mit durchgemacht hat.

Seit Jahren habe ich nach einer scharfen Bezeichnung gesucht, um das Wesen dieser Veränderung kurz auszudrücken. Ich glaube diese Bezeichnung in dem Satze gefunden zu haben, dass die Medicin, und vor Allem die Grundwissenschaft derselben, die Pathologie eine biologische Wissenschaft geworden ist. Was ich darüber vor einigen Jahren in der Royal

Society in London[1]) und seitdem in mancherlei Arbeiten vorgetragen habe, das möchte ich hier in Kürze zusammenfassen. Denn ich meine, dass, wenn es uns gelingt, diesen Gedanken in das neue Jahrhundert hinüberzuretten, damit der Boden für ein einträchtiges und verständnissvolles Arbeiten, nicht nur in der Medicin, sondern weit darüber hinaus bis in das Gebiet der moralischen Wissenschaften, gewonnen sein wird.

Es ist selbstverständlich, dass der Begriff des Lebens und des Lebendigen so alt sein muss, als es denkende Menschen gegeben hat. Ist doch das Leben eine allgemeine Eigenschaft der Menschen, und nicht allein der Menschen, sondern auch der Thiere und der Pflanzen. Daher hat es keine Aufgabe des Erkennens gegeben, die höher erschien, als die Erforschung des Lebensprincips und des Anfanges des Lebens. Hier berührt sich die naturwissenschaftliche Forschung mit der theologischen, die empirische mit der speculativen. Aber keine von diesen konnte ein dauerndes Resultat ergeben, so lange nicht gewisse Vorurtheile beseitigt waren.

Die Frage nach dem Lebensprincip führte naturgemäss auf die Frage nach der Einheit des Lebens eines jeden Individuums. Hier scheiterte man an der Klippe der Seele. Der Animismus ist von Zeit zu Zeit stark hervorgetreten, aber seine Voraussetzungen erwiesen sich jedesmal als trügerisch. Der Sitz des Lebens ist nicht identisch mit dem Sitz der Seele. Denn *das Leben ist eine Eigenschaft aller Theile eines lebenden Organismus*. Von diesem Verhältniss haben auch Naturvölker eine Ahnung gehabt: wenn wir die volksthümlichen Ueberlieferungen, die Sagen und Märchen der einzelnen Volksstämme durchmustern, so stossen wir auf immer neue Zeugnisse eines solchen Glaubens. Aber für die Wissenschaft war das ein Aberglaube. Gehen wir die Geschichte der Wissenschaft durch, so begegnen wir den Anfängen eines thatsächlichen Verständnisses erst im 15. und 16. Jahrhundert, in derselben Zeit, wo in Europa die kirchliche Reformation zum Durchbruche kam. Damals war es ein fahrender Arzt, den man oft für einen

[1]) The position of pathology among biological studies. Croonian lecture (Proc. of the Royal Society. Vol. 53. p. 114).

blossen Abenteurer erklärt hat, Paracelsus, der den Muth hatte, das Leben der einzelnen Theile zu proclamiren.

Es würde eine lange Auseinandersetzung erfordern, alle Phasen der neuen Auffassung darzulegen. Für die heutige Betrachtung genügt es zu sagen, dass die Vorstellung von der Einheit des Lebens höherer Organismen unhaltbar geworden ist. Sicherlich giebt es auch bei den höchst entwickelten Organismen eine Vita communis des ganzen Körpers, aber diese ist weder einfach, noch einheitlich. Das einfache Leben sitzt in den Theilen: diese haben ihr Eigenleben, ihre Vita propria. Das Gemeinleben stellt nur die Summe der Einzelleben dar. Das stimmt freilich nicht mit der Formel des Paracelsus. Dieser hatte die Consequenz, nachdem er das Einzelleben in diejenigen Theile verlegt hatte, die wir Organe nennen, jedem einzelnen Organ auch sein besonderes Lebensprincip zuzuschreiben. Dieses locale Lebensprincip nannte er von seinem mystisch-spiritualistischen Standpunkt aus Archaeus. Gleichsam als Gegengewicht dazu construirte er ausserdem für das ganze Individuum ein einziges beherrschendes Princip, den Archaeus maximus oder den Spiritus rector. So entstand unter seinen Händen ein neuer Dualismus, vergleichbar dem zwischen Leben und Seele, aber so voll von Mysticismus, dass er die ganze Doctrin in den Augen der späteren Generationen als willkürlich und abenteuerlich erscheinen liess. Ueber den Archäen ging der gesunde Gedanke von der Vita propria für ein paar Jahrhunderte wieder verloren und an seiner Stelle entwickelte sich das verderbliche System des sogenannten Vitalismus, einer speculativen Missgeburt. Erst in neuerer Zeit ist das Einzelleben wieder erkannt worden, zunächst nicht aus der Erforschung des Menschenleibes heraus, sondern aus dem Studium der niedersten Organismen pflanzlicher und thierischer Art.

Nichts ist lehrreicher, als die Vergleichung des Zustandes, in dem sich die Medicin im Anfange unseres Jahrhunderts befand, mit dem Zustande, zu welchen sie sich im Laufe desselben entwickelt hat. Damals glaubte man noch, die Krankheit und das Leben selbst auf dem Wege aprioristischer Speculation, unter Hülfe einiger missdeuteter physikalischer Erfahrungen, ergründen, gleichsam construiren zu können. Nicht Beobachtung,

sondern Berechnung und Phantasie sollten die Lösung der schwierigsten Probleme bringen. Niemand hatte Vortheil von dieser Verkehrtheit, als Quacksalber und Afterärzte. Diese fanden sowohl für ihre Mittel, wie für ihre Denkformeln Gläubige und Anhänger in Hülle und Fülle. Die Verwirrung erreichte ihren Höhepunkt in dem sogenannten thierischen Magnetismus, der seinen langen und gefährlichen Weg bis zu dem Spiritismus und dem Hypnotismus fortgesetzt hat. In einer Rectoratsrede[1]) habe ich daran erinnert, dass an der Berliner Universität noch in den Jahren 1816 und 1817 trotz des Widerspruches der medicinischen Facultät zwei Magnetiseure zu ordentlichen Professoren ernannt worden sind; leider trug die Schuld an dieser Verirrung kein geringerer, als der allmächtige Staatsminister von Hardenberg. Heute denkt jedermann mit Beschämung an diesen Vorgang zurück.

Wie anders gestaltet sich das Bild, welches uns das siegreiche Vordringen der naturwissenschaftlichen Methode, die ruhmvollen Eroberungen der empirischen Forschung zeigen! Diese Periode beginnt im 17. Jahrhundert mit dem Eingreifen zweier Männer, deren Namen auch die fernste Zukunft mit Ehrfurcht nennen wird. Da erschien zuerst Harvey, der Entdecker des Blutkreislaufes und der Begründer der experimentellen Physiologie; ihm folgte alsbald Malpighi, der zuerst den Capillarstrom sah und die Continuität der Blutbewegung unmittelbar vor Augen führte. Damit begann die neue Zeit, die Zeit der Versuche und der Beobachtungen, die Zeit der geläuterten Empirie. Wir werden eben daran erinnert, dass nur zwei Jahrhunderte uns von dieser Zeit trennen. Im nächsten Monat (September) soll das Denkmal Malpighi's enthüllt werden, welches seine Landsleute ihm in seiner Vaterstadt (Crevalcore bei Bologna) errichten; es gewährt mir eine besondere Freude, hier in diesem grossen internationalen Congresse der Dankbarkeit gegen den Mann Worte zu leihen, der das Mikroskop in den Dienst unserer Wissenschaft gestellt und damit der Forschung ein bis auf den heutigen Tag immer reichere Frucht förderndes Werkzeug geliefert hat. Welche Bedeutung dasselbe gewonnen

[1]) Die Gründung der Berliner Universität und der Uebergang aus dem philosophischen in das naturwissenschaftliche Zeitalter. 1893. S. 26.

hat, dafür liefern gerade die gelehrten Anstalten dieser Stadt glänzende Beweise. Wer die fast endlose Reihen der Kliniken am Diévitschié Polé und die zahlreichen Universitäts-Institute durchwandert, der wird mit Bewunderung erfüllt über die Fülle der Einrichtungen für mikroskopische Forschung und mikroskopischen Unterricht, welche hier, an der Grenze Asiens, in täglicher Benutzung sind.

Das Mikroskop hat den weiten Weg von den Organen bis zu den Elementen, von der organologischen bis zu der histologischen Forschung eröffnet. Damit ist endlich das Ziel erreicht, dem seit Vesalius die Anatomen zugestrebt haben. An die Stelle bloss regionärer und gröberer organologischer Betrachtungen ist die feinere Analyse der zusammensetzenden Elemente, der eigentlichen Sitze des Eigenlebens, getreten. Diese Elemente oder, wie wir sie in der Kürze nennen, die Zellen sind gegenwärtig der Gegenstand der ernstesten Studien; wie die Cellularpathologie die Grundlage der modernen Medicin geworden ist, so bildet die Cellulartheorie auch die allgemein anerkannte Voraussetzung aller Deutungen in der Physiologie und in der Pharmakologie.

Einen Augenblick schien es, als solle sie wieder abgelöst werden durch eine neue Humoralpathologie. Unter den Säften (humores) des menschlichen und des thierischen Körpers haben einerseits die Gewebssäfte, andererseits das Blutserum vorzugsweise die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Bemerkenswerthe Entdeckungen bisher unbekannter Bestandtheile der Gewebssäfte, sowie bedeutungsvoller Wirkungen des Serums haben diese Aufmerksamkeit belohnt. In den Augen Vieler hat daher die Serum-Therapie die höchste Bedeutung erlangt. Sie ist in der That mit Anerkennung zu begrüssen. Und doch ergiebt eine unbefangene Beurtheilung und noch mehr eine sorgsame Untersuchung, dass alle diese Wirkungen nicht eintreten würden, wenn nicht Zellen vorhanden wären, welche den Stoffwechsel beherrschen und deren Thätigkeit die wirksamen Stoffe hervorbringt.

Die specifischen Stoffe des Serums und der Gewebssäfte werden überhaupt erst wirksam, wenn sie Zellen treffen, welche durch sie in ihrer Thätigkeit bestimmt werden. Sie verhalten sich in dieser Beziehung genau so, wie die Bakterien, deren genauere Kenntniss ein anderes, nicht minder, ja vielleicht noch

mehr bedeutungsvolles Produkt der wissenschaftlichen Arbeit unserer Zeit darstellt. Auch die Bakterien sind Zellen, und auch sie erzeugen durch ihre Lebensthätigkeit specifische Stoffe, die bald als Gifte, bald als Fermente, zuweilen als Nährmittel wirken. Gerade durch diese Stoffe, nicht durch ihre mechanischen Wirkungen, erlangen die Bakterien die grosse Bedeutung, welche ihnen in der Pathologie zugestanden werden muss. Freilich haben sie die souveräne Stellung, welche ihnen eine Zeit lang für die Deutung der infectiösen Krankheiten, namentlich der ansteckenden, beigelegt wurde, nicht zu behaupten gewusst. Wie der Ablauf des gesunden Lebens mit einem unauthörlichen Wechsel der mannichfaltigsten Stoffe verbunden ist, so sehen wir auch in den Krankheiten, und zwar nicht bloss in den infectiösen, immer neue Stoffe auftreten und auf die Thätigkeit der Zellen einen bestimmenden Einfluss gewinnen. Aber an keiner Stelle und zu keiner Zeit können wir die Zellen, die Gewebselemente, entbehren. Wo sie fehlen oder zu Grunde gehen, da hört auch die lebendige Thätigkeit auf.

Woher kommen nun diese Zellen? wie entstehen sie? Schon viele Jahrhunderte früher, als man noch nichts von Zellen wusste und auch nichts von ihnen ahnte, als man nur das grobe Leben in Betracht zog, gleichviel wo man ihm seinen Sitz anwies, drängte sich in den Vordergrund jeder Erörterung die Frage nach dem Ursprunge des Lebens. Diejenigen, die nur an sich dachten, veränderten die Fragestellung in eine andere: sie discutirten die Frage nach dem Ursprunge des Menschen. Ein Blick auf die mythologischen und kirchlichen Dogmen lehrt, dass zwar auch eine gesonderte Behandlung dieser Fragen das augenblickliche Bedürfniss befriedigen kann, dass aber doch endlich mit logischer Nothwendigkeit eine gemeinsame Beantwortung erforderlich wird. Hier boten sich zwei Möglichkeiten dar: die Entstehung des Lebens durch Schöpfung und die Entstehung derselben durch Urzeugung.

Die Schöpfung ist kein Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung, sondern ein Gegenstand des Glaubens. Sie ist, wie der Glaube überhaupt, der individuellen Meinung anheimgestellt. Aber, wohl gemerkt, doch nur in ihrem ersten Acte. Die Fortpflanzung des Menschen, des Thieres und der Pflanze ist ge-

nau so, wie die Fortpflanzung der einzelnen Zelle, ein Problem der beobachtenden Wissenschaft, welches auf empirischem Wege gelöst werden kann und gelöst werden muss.

Den ersten grossen Schritt auf diesem Wege hat wiederum Harvey gethan. Sein berühmter Satz: omne vivum ex ovo, hat für die, welche ihn anerkannten, mit einem Schlage eine Grenze gezogen gegen alle transscendenten Aspirationen. Denn auch die, welche eine erste Schöpfung annehmen, sind in der Lage, alle folgenden Entwickelungen von Leben ohne Neuschöpfung geschehen zu lassen. Jede nachträgliche Entstehung von neuem Leben, jede Epigenesis führt auf besondere Umstände hin, unter denen lebende Kraft zu sichtbarer Gestaltung drängt. Der Satz von Harvey beschränkte die Frage insofern, als er nur das Ei für den Sitz dieser Kraft, sagen wir einmal in dem gangbar gewordenen Sprachgebrauch, der Bildungskraft, in Anspruch nahm. Dann aber ergab sich auch die weitere Nothwendigkeit, die Bildungskraft als eine Eigenschaft des Eies oder, anders ausgedrückt, als eine Eigenschaft der dasselbe zusammensetzenden Stoffe anzusehen. Damit war die Lehre von den Bildungsstoffen, den sogenannten Blastemen oder plastischen Stoffen, vorgezeichnet. Die Bildung der lebenden Wesen als solcher erschien als die Manifestation der an die Blasteme geknüpften Bildungskraft, die Organisation als die Umordnung der in den Blastemen enthaltenen plastischen Stoffe.

Ungefähr in dieser Form haben wir älteren die Lehre von der Epigenesis noch empfangen. Es darf wohl daran erinnert werden, dass auch noch die Zelltheorie Schwann's auf diesem Grunde aufgebaut war: er nannte die Organisation in höchst bezeichnender Weise eine „organische Krystallisation“. Zeitgenossen von ihm glaubten dieser Auffassung eine starke Stütze zu verleihen, als sie die Existenz von Krystallen aus „organisch-chemischen“ Substanzen nachwiesen. Die Neubildung pathologischer Gewebe wurde fast ausschliesslich auf die Exsudation plastischer Stoffe bezogen. Indem man Zellen aus Blastemen entstehen liess, näherte man sich der mystischen Tradition von dem Homunculus und den Träumen der Alchymisten.

Waren das nicht brauchbare Beweise für die so lange gesuchte Generatio spontanea oder, wie man sie auch genannt

hat, aequivoca? Allerdings brachte die pathologische Neoplasie entweder nur Zellen oder einfache Gewebe, höchstens und in mehr vereinzeltem Vorkommen organoide oder gar teratoide Gebilde. Aber noch vor wenig mehr als einem Menschenalter erschien es glaubhaft, zuweilen sogar nothwendig, auch ganze Thiere durch epigenetische Urzeugung hervorgehen zu lassen. Ich erinnere an gewisse thierische Parasiten, bei denen man ohne Erfolg nach Eiern suchte und die doch zuweilen in verherender Menge auftraten. Vergeblich forschte man bei Finnen und bei Trichinen nach Eiern; man fand nicht einmal Generationsdrüsen. Und doch traf man die Finnen zu Dutzenden und mehr, die Trichinen zu Millionen im Innern von Organen, welche weit von jeder Oberfläche entfernt liegen. Wo konnten sie hergekommen sein? Liess sich ihre Entstehung anders, als durch Generatio spontanea erklären?

Durch blosses Grübeln, auf rein speculativem Wege, waren Antworten auf diese Fragen nicht zu finden. Sie würden noch heute unbeantwortet sein, wenn Grübeln und Speculiren dazu ausreichten, die Geheimnisse der Natur zu enträthseln. Die Antwort wurde aber sofort gefunden, als man den Weg der Versuche einschlug, wie ihn namentlich Carl Th. v. Siebold gelehrt hat. Als man trichinöses Fleisch an andere Thiere verfütterte, erhielt man nach kurzer Zeit geschlechtsreife Trichinen, welche Eier hervorbrachten, aus denen Embryonen ausschlüpften, die in die Organe der Versuchsthiere einwanderten. Dasselbe geschah bei verschiedenen Blasenwürmern (Finnen), aus denen geschlechtsreife, eiertragende Bandwürmer sich entwickelten. Die Experimente ergaben so schlagende Beweise, dass seitdem jeder Versuch, die Generatio aequivoca auf zoologischem Gebiete zu retten, aufgegeben worden ist.

Ganz ebenso ist es mit den Bakterien ergangen. Schon zur Zeit Ehrenberg's, dessen grosses Verdienst es gewesen ist, das weite Gebiet der sogenannten Infusorien mikroskopisch zu durchmustern, der aber leider einen grossen Theil der pflanzlichen Infusorien für thierische hielt, trat der Gedanke an eine Urzeugung dieser Wesen in den Hintergrund. Den entscheidenden Schlag hat Pasteur geführt, indem er sowohl die pflanzliche Natur der Bakterien, als deren Fortpflanzung nachwies. Seine

überzeugenden Experimente haben den Grund gelegt für das Verständniss jener wichtigen Vorgänge der Gährung und der Fäulniss, welche seit den ältesten Zeiten die Aufmerksamkeit der Aerzte und grosser Volkskreise beschäftigt hatten, ohne jemals verstanden zu werden. Wenige Entdeckungen haben so unmittelbare und so glückliche Erfolge geliefert, wie die bakteriologischen, die in der Hand eines so geschickten Experimentators, wie es Pasteur war, in zahlreichen technischen Gewerben eine förmliche Revolution hervorbrachten und zugleich für die praktische Hygieine neue Gesichtspunkte eröffneten. Die Ueberzeugung von der Richtigkeit dieser Gesichtspunkte ist jetzt so allgemein, dass auch die Gesetzgebung sich derselben nicht hat verschliessen können. Selbst die internationale Gesetzgebung ist auf diesen Boden gestellt worden. Wenn trotzdem hie und da ein Widerspruch gehört wird, wenn der eine oder andere in die fast vergessene Tradition von der Urzeugung der Bakterien zurückfällt, so ist das ein Anachronismus, der auf die Gesammtmeinung keinen Einfluss ausüben darf. Ein Arzt, der einer Epidemie oder einem Einzelfalle gegenüber die Generatio aequivoca anrufen wollte, müsste nicht bloss aus der Zahl der staatlich autorisirten Personen entfernt, sondern auch ernsthaft bestraft werden.

Wir haben inzwischen auch für die pathologische Neoplasie die Unrichtigkeit der Lehre von einer Epigenesis aus Rohblastemen nachweisen können. Ich selbst habe Jahre meines Lebens dazu verwendet, die einzelnen Arten der Neoplasmen genetisch zu studiren und namentlich ihre Anfänge klar zu legen. Nicht ein einziges Neoplasma ist übrig geblieben, welches durch eine Generatio spontanea aus irgend welchen nicht organisirten Stoffen abgeleitet werden könnte. Ja, es hat sich sogar gezeigt, dass kein einziges Neoplasma Zellen enthält, welche nur ihm eigenthümlich, im strengeren Sinne specifisch sind, dass also auch kein Neoplasma sui generis existirt. Ich betrachte es als einen bleibenden Gewinn meiner Arbeiten, dass wir jetzt wissen, dass jede auch noch so abweichend erscheinende Bildung in ihren Elementen, in ihren histologischen Bestandtheilen, die Reproduction normaler, typischer Elemente und Gewebsbestandtheile ist. Ich schliesse daraus, dass jeder Organis-

mus ein bestimmtes und unveränderliches Gebiet organischer Gebilde umfasst, über welche hinaus er absolut unfruchtbar ist. Abweichungen davon sind nur möglich, wenn sie die Quantität oder die Anordnung (Disposition) betreffen; qualitativ abweichende Neubildungen, welche einen neuen Typus haben würden, giebt es nicht.

Eine einzige Abweichung scheint auf den ersten Blick eine Ausnahme zu machen: es ist die von mir sogenannte Metaplasie (Transformatio). Wenn aus Knorpelgewebe Knochengewebe, aus Bindegewebe Fettgewebe wird, so ist das zweifellos eine Neubildung, und sie entsteht weder durch Generatio spontanea, noch aus Rohblastemen, sondern aus präexistirendem Gewebe; ihre Zellen sind entweder die in irgend einer Weise umgewandelten Zellen des früheren Gewebes, oder Nachkommen derselben. Daher ist die metaplastische Neubildung, die für das Verständniss der Lehre Darwin's so wichtig erscheint, kein Vorgang im Sinne der Urzeugung, sondern ein Vorgang im Sinne der Fortpflanzung: das neue Gewebe geht aus früherem Gewebe hervor und setzt dessen Leben fort. Ich darf hier auf eine weitere Ausführung, die ohne Eingehen in schwierigeres Detail nicht möglich wäre, wohl verzichten, nachdem ich den Gegenstand schon auf dem Kopenhagener Congress ausführlich besprochen habe, freilich ohne überall volles Verständniss erreicht zu haben.

Mein heutiger Vortrag wird jedoch, wie ich hoffe, Eines klar gelegt haben, nehmlich die Bedeutung des Gedankens von der Continuität des Lebens. Jedes lebendige Wesen, jedes lebendige Element stammt von einem früheren lebenden Wesen oder Element her. Wenn Organisation zunächst Zellenbildung bedeutet, so verlangt jede Zelle eine Vorgängerin. Wir nennen diese die Mutterzelle. Von ihr werden mancherlei Eigenschaften, insbesondere die Lebensfähigkeit, auf ihre Nachkommen übertragen. Diese Uebertragung beruht auf Vererbung. Deshalb beherrscht die Lehre von der Erblichkeit das ganze biologische Gebiet. Es giebt kein anderes Leben, als erbliches, insbesondere giebt es kein discontinuirliches Leben.

Man wird dagegen vielleicht einwenden, dass das „erste" Leben, wenn wir uns die kosmologischen oder auch nur die

geologischen Möglichkeiten vorstellen, discontinuirlich entstanden sein müsse. Ein solcher Einwand ist unwiderleglich. Aber er hat auch nur oder er könnte auch nur Bedeutung haben gegenüber dem thatsächlichen Erwachen eines „ersten" Lebens. Weder wir, noch Andere vor uns sind jedoch jemals in der Lage gewesen, ein solches Erwachen zu beobachten. Es ist möglich, vielleicht sogar wahrscheinlich, dass es auf unserer Erde ein „erstes" Leben gegeben hat, aber die Naturwissenschaft ist noch nicht berufen, diese Möglichkeit zu discutiren. Sie hat sich an dasjenige zu halten, was der thatsächlichen Beobachtung zugänglich ist. Daher lassen Sie uns bescheiden anerkennen, dass nach unserer jetzigen Kenntniss auf der gegenwärtigen Erde kein Fall bekannt ist, wo neues Leben discontinuirlich entstanden wäre. Was wir dem kommenden Jahrhundert zu überliefern haben, das ist die sichere Ueberzeugung von der Allgemeingültigkeit des Satzes, dass alles Leben, das grosse und das kleine, continuirlich fortgepflanzt wird.

Ich habe dem Satze Harvey's (Omne vivum ex ovo) den anderen Satz gegenübergestellt: Omnis cellula e cellula. Dieser Satz, der auch auf das Ovuluum zutrifft, ist durch harte Arbeit im Laufe des gegenwärtigen Jahrhunderts gewonnen worden und er hat schon jetzt über alles Erwarten reiche Frucht getragen. Hoffen wir, dass er auch von unseren Nachfolgern als eine dauerhafte, nie wieder untergehende Errungenschaft der Menschheit bewahrt werden wird. Jedenfalls wünsche ich, dass der Werth unserer Leistungen nach dem biologischen Maassstabe und nicht nach beliebigen philosophischen Prämissen beurtheilt werden möge. Sollte man in dem neuen Jahrhundert wiederum Systeme der Medicin ersinnen, so werden die ruhigen Köpfe, wie jetzt, von Neuem erkennen, dass wir nicht die Aufgabe haben, einen Weltplan auszudenken, sondern dass wir nur verantwortlich dafür sind, dass wir das, was beobachtet werden kann, gut beobachten und treu festhalten. Das ist die Methode, welche in der zweiten Hälfte dieses Säculums Allgemeingut geworden ist: möge sie unter unseren Nachfolgern nie in Vergessenheit gerathen!

III.

Ueber experimentelle Erzeugung von Amyloid.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von Dr. Carl Davidsohn,
Volontärarzt am Pathologischen Institut.

(Hierzu Taf. I.)

Das von der Natur erzeugte Amyloid tritt uns als fertige Substanz entgegen. Vor mehr als funfzig Jahren beim Menschen entdeckt, später auch bei Pferden und anderen Thieren gefunden, ist es in Bezug auf seine Herkunft und Entstehungsweise heute noch ebenso räthselhaft wie damals. Als ein grosser Fortschritt müsste es bezeichnet werden, wenn es gelänge, experimentell Amyloid herzustellen, denn ist erst der Weg bekannt, auf dem die Veränderung zu Stande kommt, so wird es bei weiteren Versuchen nicht schwer sein, die einzelnen Stufen dieses Weges zu betrachten, aus der Reihenfolge dann die Auseinanderfolge zu construiren und so das Entstehen der Substanz zu verfolgen, ihre Herkunft zu erforschen.

Nachdem wiederholt gelegentlich anderer Versuche (Bouchard und Charrin, Czerny u. A.) amyloide Veränderungen bei Thieren gefunden waren, hat Krawkow[1]) sie als erster systematisch erzeugt. Was er erreichte, hielt er der beim Menschen „Amyloid" genannten Substanz für gleich; ob es ihr thatsächlich an- oder unterzuordnen ist, sollen meine Untersuchungen, die ich auf Anregung des Herrn Rud. Virchow zur Nachprüfung der erwähnten Arbeit angestellt habe, darthun.

Unsere Resultate stimmen, um es vorwegzunehmen, im Wesentlichen überein, die Deutung, die ich den Befunden gebe, ist eine ähnliche, so dass ich zunächst immer von „Amyloid" auch da sprechen werde, wo ich die neu dargestellte Substanz meine.

[1]) De la dégénerescence amyloïde et des altérations cirrhotiques provoquées expérimentalement chez les animaux. Arch. de méd. expér. et d'anatomie pathol. No. 2. 1896.

Die Art der Ausführung der Experimente soll nur ganz kurz geschildert werden, ich verweise auf die Arbeit Krawkow's, der mir auch mündlich in dankenswerther Bereitwilligkeit seine Operationsmethoden auseinandersetzte.

Die mit Reinculturen von Staphylococcus pyogenes aureus inficirte Bouillon wurde Thieren subcutan eingespritzt. Zwei bis drei Tage nach Ablauf der darauf erfolgenden Reaction erhielten die Thiere weitere Injectionen und so fort, bis der Tod eintrat. In der Hälfte der Fälle erhielt ich die erwünschten, als Amyloid bezeichneten Veränderungen. Trotzdem ein bakteriologischer Unterschied zwischen den einzelnen Reinculturen nicht bestand, glaube ich dennoch, dass die Wirksamkeit der aus Eiter verschiedener Krankheiten gezüchteten Kokken eine verschiedene war. Die besten Resultate gab der einem tuberculösen Empyem der Brusthöhle entnommene Eiter, in zweiter Linie kam der einer Mastitis entstammende, während die von Panaritium, Hautfurunkel (fälschlich für Rotz gehalten), traumatischer, anscheinend subcutan entstandener Kniegelenksvereiterung gezüchteten Kokken mit geringerem Erfolge benutzt wurden.

Die Bouillon wurde stets in gleicher Weise nach der Koch'schen Vorschrift hergestellt. Die Thiere gehörten mehreren Arten an, ich injicirte Kaninchen, Mäuse, Hühner, Meerschweinchen und Katzen, die beiden erstgenannten gaben die besten Präparate, die zwei letzten zeigten keine nachweisbaren amyloiden Veränderungen. Als Ort der Injectionen wurde meist die Rückenhaut gewählt, nur die Hühner erhielten intramusculäre, einige Kaninchen zuletzt auch intraperitonäale Einspritzungen. Die Menge der Eiterbouillon war eine sehr verschiedene, ich begann meist mit 0,3 ccm und stieg bis auf 15, einmal sogar auf 25 ccm, die allmählich steigenden Dosen wurden in drei- bis fünftägigen Zwischenräumen mehrere Wochen bis mehrere Monate lang gegeben. Die wahrnehmbaren Reactionen bestanden in Temperatursteigerung, Abgeschlagenheit, Eiweiss, auch Blut im Urin, Schmerzen an der Injectionsstelle, bisweilen trat nach einigen Wochen Durchfall auf, die Thiere magerten stark ab bis zum völligen Fettschwund. Unter Krämpfen trat der Tod ein.

Bei der Section fanden sich subcutan am Rücken erbsen- bis apfelgrosse kuglige Heerde vor von weissem rahmig-flüssigen

bis gelbem dick-käsigen Eiter erfüllt, aus dem sich unschwer wieder Staphylokokken, oft gleich in Reinculturen züchten liessen. In einzelnen Fällen waren auch zwischen den Muskeln oder unter dem Bauchfell längs der Wirbelsäule oder neben der Niere Heerde vorhanden, dann nehmlich, wenn beim Einstich die Canüle der Pravaz'schen Spritze zu tief gerathen war, was sich bei der Unruhe der Thiere nicht immer vermeiden liess. Metastasen in den Lungen fehlten gänzlich, ebenso Endocarditis, einmal war eine eitrige Kniegelenksaffection vorhanden, eine eitrige Peritonitis zeigte ausser den intraperitoneal gespritzten ein Kaninchen und ein Meerschweinchen, zweimal wurde Fettmetamorphose des Myocardiums, einmal Fettmetamorphose der Leber constatirt, häufig waren parenchymatöse Leber- und Nierenentzündungen, selten Darmhyperämien. Die Milzen waren theilweise blass, theilweise dunkelroth und hyperämisch, zweimal stark schwarz pigmentirt, die Follikel oft gross und auffällig hervorragend, ohne dass jedes Mal daraus, wie sich später zeigte, auf amyloide Veränderung geschlossen werden konnte. Die Consistenz der Organe war ebenfalls eine ganz verschiedene und ohne Bedeutung in Bezug auf Amyloid. Das Knochenmark war fast stets bläulich-dunkelroth, sulzig, selten blass, gelblich-rosa. Als Todesursache musste gewöhnlich Marasmus angenommen werden; dabei will ich bemerken, dass trotz der Abmagerung die Fresslust der Thiere bis zuletzt (zwei oder ein Tag vor dem Tode) nicht nachzulassen schien. Auffällig war eine Zeit lang der Befund von Coccidien in der Leber der Kaninchen, auch die Räude trat einmal epidemisch in den Ställen auf, wodurch ein Thier vorzeitig zu Grunde ging.

Im Besonderen wurden die verschiedenen Organe eines jeden Falles eingehend untersucht, frisch und in Paraffin-Einbettung, nachdem die Theile in mannichfacher Weise fixirt und gehärtet waren. Die gewöhnliche Alkoholhärtung bot fast ausnahmslos eben so gute Bilder dar wie die übrigen umständlicheren Methoden. Am genauesten wurde die Milz vorgenommen als dasjenige Organ, in welchem die amyloide Substanz sich erfahrungsgemäss zuerst entwickelt, daneben das Knochenmark, in dem man von jeher Veränderungen bei Amyloiderkrankung zu finden hoffte, in zweiter Linie kam die Leber an die Reihe, dann der Darm,

Magen, Nieren, Speicheldrüsen, Herz etc., schliesslich auch der Eiter der Abscesse und das Blut der kranken und todten Thiere.

Um die Veränderungen, die sich, wie schon erwähnt, in fast der Hälfte der Fälle zeigten, als Amyloid zu bezeichnen, bedurfte es der Nebeneinanderstellung und des Vergleichs mit dem Amyloid des Menschen; erst die Uebereinstimmung beider Substanzen in histologischer und chemischer Beziehung giebt das Recht, die beim Thier gefundene, durch die Injectionen erzeugte Masse auch mit demselben Namen zu belegen.

Zu diesem Zwecke unternahm ich es, von allen amyloidverdächtigen Leichen, die in den letzten dreiviertel Jahren im Pathologischen Institut zur Section kamen, die Milzen (eventuell auch die übrigen Organe) zu untersuchen.

Histologisch ergab sich absolut kein Unterschied zwischen Mensch und Thier in Bezug auf die neugebildete Substanz, sowie im Verhalten des umliegenden Gewebes. Wie frische Schnitte erkennen liessen, waren auch beim Thiere zumeist die Follikel befallen, nur selten war eine Affection der Gefässe vorhanden, die Pulpa war nicht isolirt betroffen, sondern nur secundär bei starker Follikelerkrankung. Am häufigsten bot das Milzpräparat folgendes Aussehen dar (Fig. 1, 2 und 5): die an und für sich ziemlich scharf begrenzten, zum Theil durch glatte Muskelbündel getrennten Follikel liessen eine bandartig um die Mittelarterien herumliegende Zone erkennen, die von scholligen, strukturlosen, fast hyalinen Massen eingenommen wurde. Im Centrum rings um die Arterie waren die lymphoiden Zellen gewöhnlich vermehrt und lagen sehr dicht, dann folgte die die Hälfte oder noch mehr bedeckende glasige Schicht und endlich nach aussen hin oft ein schmales Gebiet, in dem die Zellen in normaler Weise erhalten waren. Zupfpräparate ergaben sehr deutlich den Unterschied zwischen den runden, kernhaltigen Zellen und den amorphen, kernlosen, zellgrossen, aber auch doppelt und mehrfach so voluminösen Schollen. Zwischen diesen waren im frischen wie im gehärteten Schnitte Spalten und Risse zu sehen, in denen einzelne Bindegewebs- und Lymphzellen, unversehrt oder mit schwach sichtbarem Kern und verkleinert lagen, oder es fanden sich nur noch Bröckel und Körner als Reste zerfallener Zellen vor.

Die erkrankten Gefässe waren verdickt, ihr Lumen eng, die

schollendurchsetzte Pulpa enthielt einige Male Riesenzellen von beträchtlicher Grösse mit einem scharf contourirten Kern versehen (Fig. 2).

Die Verbreitung des Amyloids fand sich bei den verschiedenen Thierarten in ziemlich constanter Weise vor, die Kaninchen zeigten, mit zwei Ausnahmen, die Follikelerkrankung, die Hühner die Gefässaffection, während bei den Mäusen meist das ganze Organ befallen war; der anatomische Bau der Organe, die verschiedene Verbreitung der Arterien in ihnen mag die Ursache für dieses Verhalten sein.

Während die Follikelerkrankung mikroskopisch sehr leicht, oft auch schon makroskopisch durch die Anschwellung, die blasse Farbe, das starke Hervortreten aus dem umgebenden, mehr gerötheten Gewebe sicher zu erkennen war, bot dies in den Fällen, wo nur die Gefässe betroffen waren, grosse Schwierigkeiten. Genau konnte man da die Veränderung eben so wenig diagnosticiren wie beim Menschen in den betreffenden Fällen.

Auch bei den übrigen Organen war — hier besteht ein Gegensatz zu der Amyloiderkrankung des Menschen, wo auch Leber und Glomeruli der Niere, ähnlich der Milz, grössere nur schollenhaltige Bezirke aufweisen — die fast ausschliessliche Gefässerkrankung nicht leicht ohne andere Umstände sichtbar, dazu bedurfte es der Anwendung charakteristisch wirkender Reagentien. Damit komme ich zum zweiten und wichtigsten Punkte, zum chemischen Verhalten des Amyloids.

Boten die histologischen Zustände keine Abweichungen von denen des Menschen dar (nur die Ausdehnung der Erkrankung ist bei Thieren eine beschränktere), so finden sich hier Differenzen, die bei sorgfältiger Prüfung trotz oft wiederholter Versuche bestehen bleiben. Da zeigte sich aber, dass nicht nur zwischen Thier und Mensch, sondern auch zwischen Mensch und Mensch Unterschiede bestehen, dass nicht überall mit gleichen Mitteln gleiche Resultate erzielt werden. Am auffälligsten war dies Verhalten bei derjenigen Reaction, die zum Namen „Amyloid" die Veranlassung gegeben hat.

Von 13 secirten Amyloidleichen liess sich nur 8mal die Milz, 7mal die Nieren mit Jodschwefelsäure blau färben, während in den restirenden Fällen nur eine violette, grüne, bezw. braun-

rothe Farbe zu erreichen war, trotz aller Modificirungen, in denen die Versuche angestellt wurden, mit mehr und mit weniger stark concentrirter Lugol'scher Lösung, Schwefelsäure und Salzsäure und zwar in langsamer, wie schneller Einwirkung. Wenn es da einem der geübtesten Mikroskopiker (Prof. O. Israel) nicht gelang, die blaue Reaction hervorzurufen, so darf ich wohl mit gutem Recht behaupten, dass da die Schuld des Misslingens nicht in der ungeschickten Ausführung der Reaction, sondern in der Substanz selbst liegt. Bei näherer Betrachtung der Fälle war ersichtlich, dass gerade die versagten, bei denen die Ausbreitung des Amyloids eine massenhafte war, wo die Organe wie überschwemmt damit waren, wo es z. B. nicht nur in der mittleren Zone der Leberacini lag, sondern gleichmässig über alle drei vertheilt war. Daraus kann vielleicht geschlossen werden, dass die Ablagerung schnell vor sich ging, dass die Substanz, rasch entstanden, nicht zu ihrer höchsten Ausbildung hinreichend Zeit gehabt hatte.

Wenn als die höchste Potenz des „Amyloid“ die Blaufärbung angesehen wird, so ist es in zweiter Linie die einfache Jodreaction, die für beweisend gehalten wird; in ihr finden sich alle menschlichen Amyloide wieder zusammen, so dass es nicht Wunder nimmt, sie auch durch die dritte Art, die Färbung mit Anilinstoffen, alle wieder gleichmässig vereint zu sehen. Auf einen Unterschied möchte ich da aber doch noch aufmerksam machen, der darin besteht, dass die blauwerdenden Amyloide, nach der Birch-Hirschfeld'schen Methode gefärbt, auch dann noch das leuchtende Roth zeigen, wenn die differenzirende Essigsäure länger als fünf Minuten eingewirkt hatte, während die nur violett bis braunroth werdenden dann, einige Male sogar schon vor dieser Zeit, ein deutliches Abblassen der Farbe fast bis zur völligen Entfärbung erkennen liessen.

Bei den Thieren, die die erwähnten Veränderungen zeigten, gelang es nun in keinem einzigen Präparat, die Blaufärbung zu erzielen; nach den beim Menschen bestehenden Verschiedenheiten wird man deswegen allein nicht berechtigt sein, den Namen Amyloid zu verwerfen. Denn wenn er eigentlich nur eine Aehnlichkeit der Jod-Schwefelsäurereaction gewisser menschlicher Substanzen mit der Jodreaction der Stärkekörner andeuten

sollte, so ist man doch im Laufe der Jahre bei mehreren pathologischen Bezeichnungen so weit gekommen, dass man nicht ohne Weiteres vom Namen auf das Wesen der Veränderung schliessen darf und jetzt von Amyloid ohne Blaufärbung mit demselben oder mit eben so wenig Recht spricht wie von bronzed skin ohne Pigmentirung der Haut, wie von Scharlach ohne Exanthem. Wenn wir daher bei einer Section die derbe Milz mit den glänzenden, glasigen, sagoähnlichen Körnern als amyloide bezeichnen, so wollen wir in keiner Weise damit voraussagen, ob die Jod-Schwefelsäurereaction eine blaue Färbung der Follikel ergiebt, oder vielleicht nur eine schmutziggrüne, die Art der Veränderung ist allein ausschlaggebend für den Namen, ihr Wesen wird durch mehr als durch eine blaue Farbenuance, eine Eigenschaft, bestimmt.

So gern ich auch die Blaufärbung bei den Thierpräparaten gesehen hätte, begnüge ich mich jetzt, eine violette, grüne und rothbraune zu erreichen; in dieser Folge scheinen die Farben die absteigende Intensität der Veränderung anzudeuten. Beim Menschen ergab sich in den fünf, bezw. sechs blau-negativen Fällen dreimal eine violette, je einmal eine grüne und bordeauxrothe Farbe, bei den 22 Thieren, die mir die Veränderung zeigten, erhielt ich einen violetten Ton in acht Fällen (ich notirte zweimal violett, einmal grünviolett, viermal braunviolett, einmal rothviolett), einen grünen in 2, einen braunrothen in 6 Fällen, zweimal blieb alles gleichmässig gelb, nach längerer Wirkung braun und zuletzt grün, die Reaction versagte hier also ganz, viermal wurde das frische Material nicht untersucht.

An gehärteten Präparaten die blaue Farbe zu erzeugen, ist schon an den besten menschlichen sehr schwierig, ich gab den Versuch an den Thierobjecten, die nicht einmal frisch sich gebläut hatten, nach einmaligem Misslingen definitiv auf.

Was nun die blosse Jodreaction anbetrifft, die beim Menschen stets gelingt und wohl geeignet wäre, als Kriterion zu gelten, wenn man sich überhaupt an eine Eigenschaft halten will, so verhielten sich die Thiermilzen ihr gegenüber in dreierlei Weise. Bei vorsichtigem Zusatz von Lugol'scher Lösung trat 6mal die rothe, fast orangerothe Farbe an den veränderten Theilen auf, 8mal war der Ton ein bräunlicher, das nicht er-

griffene Gewebe war dabei gelb geblieben und nahm erst nach längerer Jodwirkung ein gleichtiefes Braun an, 2mal war durch Jod kein Unterschied in der Färbung herzustellen, in den übrigen 6 Fällen ist über die frische Untersuchung mit Jod nichts notirt. An gehärteten Objecten zeigten sich ähnliche Resultate, nur in viel schwächerem Grade.

In dritter Reihe wandte ich die jetzt so beliebten, die farbenprächtigsten Bilder gebenden Anilinfarbstoffe an (Fig. 3 und 5), die in keinem Falle ihre Wirkung versagten, wo mikroskopisch die kernlosen transparenten Massen schon ohnedies als Amyloid angesehen wurden, und in den Fällen, wo nur die Gefässe erkrankt waren, die Veränderung erst deutlich machten. Es reagirten in dieser Weise 22 Thiere, d. h. die Zahl, nach der ich meine Versuche als positive bezeichne. Methyl- und Gentianaviolett, Dahliablau und Jodgrün wurden mit gleichem Erfolge benutzt, die von Birch-Hirschfeld angegebene Methode zur Differenzirung des Amyloids von Hyalin und anderen ähnlichen Stoffen trug ebenfalls dazu bei, die künstlich erzeugte Substanz dem Amyloid anzureihen. Aber in gleicher Weise wie bei dem menschlichen wirkte auch hier die Essigsäure destruirend auf die bunten Bilder ein, nach längerer Zeit, öfters auch schon nach fünf Minuten blasste das Rubinroth zu einem matten Rosa ab, in einzelnen, sonst ganz charakteristischen Fällen war sogar nach fünf Minuten kaum noch etwas von einem röthlichen Farbenton zu entdecken — ich halte indess nicht dafür, dass gerade fünf Minuten und 0,0075 mm Dicke der Schnitte für das Sein oder Nichtsein von Amyloid entscheidend sind, da alle Uebergänge vom blassen bis zum leuchtenden Roth sich zeigen, die gegebene Vorschrift aber, durch Versuchsreihen gefunden, nur ausdrücken soll, wie am leichtesten ein gutes Resultat erlangt werden kann. Das Abblassen des Roths steht in keinem Verhältniss zum Grade der Ausbreitung des Amyloids, breite, kernlose Zonen in den Follikeln wurden blass, während schmalere bisweilen ein stärkeres Roth zeigten, zum Grade seiner Entwickelung lässt sich vielleicht beim Kaninchen ein ähnliches Verhältniss wie beim Menschen construiren, besonders aber bei der Maus, wo das stärkste Ergriffensein der Follikel und Pulpa, gleichsam die Ueberschwemmung mit Amyloid, die

schlechtesten Reactionen ergab. Mit dem Gelingen der Jod-Schwefelsäurereactionen liessen sich die Birch-Hirschfeld'schen meist in eine Parallele bringen, die deutlicheren Violetttöne entsprachen indess nicht jedesmal dem dunkleren Roth, es handelt sich eben um zwei verschiedene Eigenschaften derselben Substanz, die durch mehr als durch blosse Färbungen charaktesirt ist, wenn auch für ihre Erkennung die mikrochemischen Reactionen von grösster Bedeutung sind.

Von nicht specifischen Färbungen wandte ich am häufigsten die van Gieson'sche an, die neben anderem auch das Amyloid röthet. Mit Hämatoxylin-Eosin war der Unterschied zwischen kernhaltigem Gewebe und den nekrobiotischen Massen sehr schön zu sehen.

Ein Nachtheil, den alle Amyloidfärbungen mit einander theilen, besteht in der Schwierigkeit, die Präparate längere Zeit gefärbt aufzubewahren, die Farbenunterschiede schwinden bald, oft rascher, oft weniger schnell, das Eigenthümliche bleibt ihnen aber, dass auch ältere verblasste Schnitte die distincte Färbung bei Zusatz neuer Farblösung sofort wieder annehmen. Am besten hielten sich die Farben in concentrirter Kali-aceticum-Lösung mit nachfolgendem Lackeinschluss, weniger gut in Lävulose, während sie in Glycerin sehr bald diffundirten, bei der der Balsameinbettung vorausgehenden Alkoholbehandlung aber fast stets gänzlich ausgezogen wurden. Ob die Objecte frisch untersucht oder mit dem Gefriermikrotom oder in Paraffin geschnitten wurden, hatte auf die Haltbarkeit der dargestellten Reactionen keinen Einfluss.

Wenn ich bisher vorzugsweise von der Milz gesprochen habe, so geschah das deswegen, weil sie die stärksten Veränderungen und das leichteste Object für die Untersuchung darbot. In den übrigen Organen waren es ausschliesslich die Gefässe, die sich verändert zeigten, mit den violetten Farbstoffen traten die Contraste in blau und roth, mit Jodgrün in grün und roth besonders scharf hervor, während sie durch das Gelb und Braun der Lugol'schen Lösung weniger stark sich ausprägten.

Von den Leberpräparaten zeigten die veränderten ein oft ausserordentlich weit verbreitetes Ergriffensein der kleinen Blutgefässe, besonders der in der peripherischen Zone der Acini gelegenen Capillaren, die mit Violett gefärbt, deutliche rothe Säume

um das Netzwerk der Leberzellenreihen bildeten, ein sehr gefälliger, durch die Frische der Farben erfreulicher Anblick (Fig. 4). Mit Jod färbten sich die Ränder bräunlich, nicht so scharf vom Gelb der Zellen sich abhebend, zur Controle war aber die Jodreaction nothwendig, da nach Cornil[1]) auch Gallenfarbstoff und Bilirubinkrystalle, ebenso Gallenpigment in den Leberzellen mit Methylviolett zunächst roth gefärbt erscheint. Alle Lebern, die frisch untersucht positive, gehärtet negative Resultate ergaben, sind daher bei blosser Methylviolettprobe nicht als amyloide anzusehen. Die Leberzellen waren meist nicht sichtbar verändert, nur an wenigen Stellen deutete eine mattere Färbung der Kernsubstanz auf eine Beeinträchtigung der Zelle hin. Zellenähnliche Schollen wie in der Milz fand ich in der Leber nicht.

Am Magen und Darm waren es vorzugsweise die Gefässe in der Submucosa, die betroffen waren, in den Zotten selbst war eine Erkrankung nur wenige Male nachzuweisen.

Die Nieren liessen in keinem meiner Fälle eine Veränderung der Glomeruli und Tubuli contorti erkennen, die mit Amyloid Aehnlichkeit hatte, ich fand nur eine fleckweise Erkrankung der kleinen Arterien in der Marksubstanz und der Membrana propria der grösseren Sammelröhren, deren Epithel dadurch nicht gelitten hatte. In der mit Methylviolett oft intensiv roth gefärbten Papillenspitze waren es dagegen die hyalinen Membranen der Harnkanälchen, die sich roth färbten, da versagte dann auch die Jodreaction.

Speicheldrüsen, Pankreas, Lymphdrüsen zeigten selten eine Veränderung, es waren dann immer nur vereinzelte kleine Arterien, deren Wand erkrankt war und mit den verschiedenen Methoden eine vom übrigen Gewebe abweichende Färbung gab.

Das Knochenmark, an dessen Untersuchung ich mit den grössten Hoffnungen herantrat, bot nur in einem Falle, der auch im Uebrigen durch die vortrefflichsten Reactionen ausgezeichnet war, Veränderungen dar, die vielleicht mit der Amyloidbildung in Beziehung stehen. Mit der van Gieson'schen Färbung nahmen die Wandungen mittelgrosser Arterien eine rothe Farbe an, was auf eine hyaline Entartung schliessen lässt, daneben fand ich dann noch innerhalb der Gefässe neben den Blutkörperchen zwei-

[1]) Archives de physiol. norm. et pathol. 1875. p. 671.

bis dreimal so grosse, rosenroth gefärbte, hyaline Kugeln, eine Form der hyalinen Entartung, auf die Klebs[1]) aufmerksam macht, sie aber bisher nur in Gehirnarterien gefunden hat. Die normalen Theile hatten eine gelbe Farbe angenommen, nur die Granula der Leukocyten waren in mehreren Fällen stark geröthet. Die Riesenzellen zeichneten sich durch nichts von den im normalen Knochenmark beobachteten aus, im Gegensatz zu den zweimal in den Milzen von Mäusen gefundenen, die frisch mit Methylviolett untersucht, anscheinend eine Amyloidreaction ihres massigen Inhalts zeigten, gehärtet aber sich genau ebenso wie die anderen wohlerhaltenen Zellen färbten.

Im Blut und Eiter irgendwelche, eine charakteristische Reaction gebende Veränderungen nachzuweisen, ist mir nicht gelungen, die von Czerny[2]) geschilderten Braunfärbungen sind mir nicht besonders aufgefallen, nur wenige tiefbraune formlose Klümpchen konnte ich mit Ehrlich'scher Jodgummilösung zwischen den gelb gefärbten Blutkörperchen erkennen. Auffällig war einmal der Befund von ganz kleinen schwarzen, bei auffallendem Licht stark glänzenden runden Körperchen innerhalb der rothen Blutzellen im Knochenmark einer Maus, bei einer zweiten fand ich dieselben Körnchen in einer Milzzelle und zwar bei frischer Untersuchung, so dass es sich kaum um Kunstprodukte handeln kann; dass diese Körnchen mit den anderen Veränderungen in Zusammenhang stehen, möchte ich nicht ohne Weiteres behaupten.

Im Anschluss hieran gebe ich eine tabellarische Uebersicht (S. 27—29) der von mir ausgeführten Versuche. Diejenigen, bei denen die Thiere in den ersten Tagen durch ungeschickte Operation starben, lasse ich ganz bei Seite.

In der Tabelle sind mit K, W, N Kaninchen, G Meerschweinchen, M weisse Mäuse bezeichnet, + und — deuten die positiven und negativen Resultate an, bei ++ ist die Untersuchung unterblieben. Das Hauptgewicht habe ich auf das Verhalten der Milz gelegt, die übrigen Organe sind, durch ihren Anfangsbuchstaben (D Darm, L Leber, N Niere, M Magen, Sx Submaxillaris, P Pankreas, Kn Knochenmark) bezeichnet, in der letzten Rubrik aufgeführt. GA Gewichtsabnahme.

[1]) Allgem. Pathologie. 1889. S. 128.

[2]) Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. 1893. S. 209.

Name des Thieres	Dauer des Versuchs in Wochen	Menge der injicirten Bouillon in ccm	Amyloid histologisch gefunden	Reactionen der Milz mit: Jod-Schwefelsäure		Jod		Anilinfarben		Uebrige Organe und besondere Bemerkungen
				violett	grün, braun	roth, röthlich	braun	frisch	gehärtet, Birch-Hirschfeld's Reaction	
K_1	7	25,1	+		+			+	+	D+. Milzerkrankung auf die Gefässe beschränkt.
K_2	3	10,1	+		+	+		+	+	D—. L—. Darm hyperämisch.
K_3	3	13,2	—	—		—		—	—	An Räude gestorben.
K_4	3	4,7	+	+			+	+	matt	D—. N—. Sx—.
K_5	17	118,3	+		+	+		+	matt	L+ (alle Zonen der Acini). N—. D—. Nicht fettlos.
K_6[1])	(24) 2½	180,3	—	—		—		—	—	Schnauze durch Räude zerstört. Herz: Fettmetamorphose. GA 2650—1800 g.
K_7[1])	(11) 2½	42,1	+	+			+	+	+	Räude. D+. L+. N+. M+. P+. Sx+. Kn hyaline Gefässe und Kugeln.
K_8[1])	(8) 5	24,2	+		+		+	+	+	D+. L+. N+. M—. Sx—. GA 1150—820 g.
K_9[1])	(5) 2½	25,4	+	+			+	+	+	D+. L+. Sx+. M—. N—. GA 1330—1000 g.
K_0	6	—	+	—		—		+	⧺	L+. N+. Kn rothe Granula der Leukocyten. Wurde nicht geimpft, sondern ging an Eiterung zu Grunde, die durch eine Quetschwunde entstanden war.
M_1	4	6,3	+	+			+	+	matt	
M_2	2	1,8	⧺							Impfung abgebrochen.

[1]) Besondere Bemerkungen: zu K_6: während der letzten 7 Wochen mit Fäulnissbakterien und Streptokokken, erst die letzten 2½ Wochen wieder mit Staphylokokken geimpft. K_7 desgl. K_8 erhielt 0,8 ccm Eiter von einer menschlichen Amyloidleiche subcutan, erst die letzten 5 Wochen die Staphylokokken-Bouillon eingespritzt. K_9 erhielt 0,3 ccm vom selben Eiter intramusculär, Bouillon die letzten 2½ Wochen.

Name des Thieres	Dauer des Versuchs in Wochen	Menge der injicirten Bouillon in ccm	Amyloid histologisch gefunden	Reactionen der Milz mit: Jod-Schwefel-Säure		Jod		Anilinfarben		Uebrige Organe und besondere Bemerkungen
				violett	grün, braun	roth, röthlich	braun	frisch	gehärtet, Birch-Hirschfeld's Reaction	
M_3	2	2,5	+	+		+		+	matt	D+. L+.
M_5	2	1,4	+		+		+	+	+	Kothabscess. Riesenzellen in der Milz.
M_6	5	5,9	+	⧺		⧺		+	farblos	
M_7	2	2,7	?	—		—		?	—	In der Milz viele röthlich-blaue, kernlose, zellähnliche Gebilde bei Untersuchung mit Methylviolett. Beginnende Amyloid-Erkrankung?
M_8	3	3,7	+		+	+		+	blass	L+ (peripherische Zone), Fettmetamorphose. In der Milz Riesenzellen, Pigment, Vacuolen, glänzende Körnchen in den Zellen.
G_1	1	3,7	—	—		—		—		GA 180—150 g. Sulzig-röthliches Unterhautfettgewebe.
G_2	1	3,7	—			—		—		GA 190—170 g. (Mit Staph. pyog. albus geimpft.)
G_3	2	3,9	—			—		—		GA 230—160 g.
G_4	7	33,8	—			—		—		GA 320—270 g. Fett ziemlich ganz geschwunden.
G_5	23	90,4	—			—		—		GA 410—250 g. Peritonitis.
Hahn[1])	(16) 6	218,8	+	—		—		+	+	L+. D+. N—. Peritonitis. Versuch mit Unterbrechungen. Gefässerkrankung der Milz. Ein nach 10 Wochen excidirtes Leberstück zeigte kein Amyloid.
Huhn[1])	(19) 4	120,2	—			—		+	—	Versuch mit Unterbrechungen. Tod in Aethernarkose. Ein nach 8 Wochen excidirtes Leberstück zeigte kein Amyloid.
W_1	(19)14	über 200	—			—		—	—	Die ersten 5 Wochen mit Fäulnissbakterien und Streptokokken geimpft; zuletzt 11 Wochen intraperitonäal. 5 Wochen nach der letzten Injection getödtet. Negativer Befund.

W_2	(16)11	211,6	—			—		—		dito. 8 Wochen intraperitonäal. Peritonitis. Fettmetamorphose des Myocards. Coccidien in der Leber.
W_3	(19)14	über 200	—			—			—	dito. 11 Wochen intraperitonäal. L —, schwarzes Pigment. N —.
W_4	(11) 6	55,5	+	+			+	+	+	dito. D+. N+. Sx+. GA 990—775 g.
W_5	(18)13	210,1	+		+		+	+		dito. Milz klein, blass, zeigte Gefässerkrankung. Peritonitis. D+. N+. L+. M+. Sx++. GA 1150—910 g. 10 Wochen intraperitonäal.
W_6	(7) 2	27,4	—			—		—		dito. Milz blass. Coccidien in der Leber. GA 1270 bis 1110 g.
W_7	(7) 2	27,4	—			—		—		dito. Milz dunkel. Coccidien in der Leber. GA 1220 bis 1200 g.
W_8	(6) 1	13,4	—			—		—		dito; dann mit abgetödteten Staphylokokken. Coccidien in der Leber. GA 690—530 g.
N_1	11	118,3	+		+	+		+	+	D+. L+. N+. Linkes Kniegelenk vereitert. Bakterielle Niereninfarkte.
N_2	6	44,6	+	+		++		+	+	L+. N+. D—. M—. Peritonitis.
N_3	2	21,3	—	—		—		—		Coccidien in der Leber.
N_4	2	21,3	—	—		—		—		Milz gross, blass.
N_5	3	21,3	—	—		—		—		Auffallend grosse Follikel in der Milz.
N_6	4	37,9	+	++		++		+	+	D+. L—. N—. Beginnende Erkrankung.
N_7	7	54,5	+	+		+		+	+	L+. N+. Sagomilz. GA 790—710 g.
N_8	11	120	+	++				+	+	L—.
N_9	4	35	—	—		—		—		Milzfollikel sehr deutlich hervortretend.
N_{10}	4	35	—	—		—		—		
N_{11}	2	10	—	—		—		—		Milz gross, deutliches Hervortreten der Follikel.
N_{12}	15	120	+			++		++	+	
N_{13}	2	10	—			—		—		Coccidien in der Leber.
4 Katzen	2	2,0	—					—		Breite eiternde Hautwunden am Rücken. Sehr grosse Abmagerung.

[1]) Hahn und Huhn: die Einspritzungen erfolgten in den Brustmuskel, beim Hahn die letzten 2 Wochen in die Leibeshöhle, nachdem sie über 2 Monate ganz ausgesetzt worden waren. Beim Huhn zeigte das excidirte Leberstück sehr deutlich blaue Zellen mit rothen Rändern (Gefässen) bei Färbung mit Methylviolett, mit Jod und gehärtet waren die Amyloid-Reactionen aber negativ, dem entsprach dann auch bei der Section der Milzbefund.

Es ergiebt sich also, dass von 48 geimpften Thieren, oder von 39, wenn man die anscheinend unempfänglichen (Meerschweinchen und Katzen) fortlässt, 21 die amyloiden Veränderungen zeigten, also etwa die Hälfte. Die meisten positiven Resultate zeigten die in der 3. bis 8. Woche zu Grunde gegangenen, denen das eine Thier (K_0) hinzuzurechnen ist, das ungeimpft an einer eiternden Wunde starb, im Uebrigen aber dieselben Reactionen ergab, bezw. nicht ergab, wie die anderen Thiere. Dieser Vergleich des natürlichen Thieramyloids mit dem künstlich erzeugten ist besonders werthvoll für den Beweis, dass die experimontell dargestellten Massen wirklich amyloide sind. —

Es bleibt noch übrig, die Unlöslichkeit der bei den 21 Thieren gefundenen Substanz in Säuren und Alkalien zu erwähnen, ein Verhalten, das mit dem des Menschenamyloids übereinstimmt.

Die von Kühne und Rudneff[1]) gegebene Analyse des Amyloids liess sich bei den kleinen Organen der Thiere nicht anstellen, zudem sind die gefundenen Zahlen auch noch nicht zweifellos endgültige, da dem am besten isolirten Amyloide bisher immer noch verunreinigende Substanzen anhafteten.

Verschiedentlich von mir angestellte Pepsin- und Trypsin-Verdauungsversuche führten ebenfalls wegen der zu geringen Menge des Materials zu keinem Resultat, es blieben nach 24stündiger Digestion einmal Theilchen zurück, in denen mikroskopisch noch Zellen mit Kernen nachgewiesen wurden (in einem Controlversuch wurde Fibrin vollständig aufgelöst), ein anderes Mal waren die Reste so gering, dass eine deutliche Reaction damit nicht angestellt werden konnte.

Der Fäulniss widerstanden die Massen sehr gut, gerade mit den schon faulen Organen liessen sich die besten Reactionen hervorrufen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die durch Staphylokokken-Injectionen erzeugte Substanz in den Organen, insbesondere in der Milz, der Thiere eine solche Uebereinstimmung mit der beim Menschen als „Amyloid“ bekannten zeigt, dass sie meines Erachtens zur selben Klasse gerechnet, für Amyloid

[1]) Dieses Archiv. Bd. 33. S. 66.

gehalten werden muss. Genau entspricht sie dem menschlichen nicht, Unterschiede bleiben vorerst, besonders bei Anwendung der Jod-Schwefelsäure-Reaction bestehen, die durch die Specifität des Thiereiweisses im Gegensatz zu dem des Menschen bedingt sein könnten. Demgegenüber muss betont werden, dass auch bei den verschiedenen Fällen von Menschen-Amyloid die Reactionen ungleich sind. Es bleibt die Annahme daher am wahrscheinlichsten, dass wir es nicht mit verschiedenen Arten von Veränderungen zu thun haben, sondern mit verschiedenen Stufen eines und desselben Prozesses, dessen höchste Ausbildung dann erreicht ist, wenn die Jod-Schwefelreaction die blaue Farbe hervorruft.

Ich habe mich darauf beschränkt, die Krawkow'schen Versuche zu bestätigen und seine Annahmen zu begründen; die einzelnen Stufen des richtig gefundenen Weges zu erforschen und damit der Entstehung des Amyloids näher zu kommen, soll einer weiteren Arbeit vorbehalten bleiben.

Zum Schluss will ich noch darauf hinweisen, dass die Versuche neben rein wissenschaftlichem vielleicht auch praktischen Werth erlangen können. Sicher ist, dass durch Staphylokokken Amyloid entsteht, zweifelhaft, aber wohl möglich, dass es nur so entsteht, denn die Erfahrung beim Menschen spricht fast stets dafür, ebenso die negativen Resultate, die ich bei Impfungen mit Streptokokken, Bacterium coli, Fäulnissbakterien, Andere[1]) mit Tuberculin u. s. w. erhalten hatten. Durch Impfung mit Blutserum amyloidkranker Thiere gelang es mir, Mäuse gegen die sonst sicher tödtliche Dosis Staphylokokken-Bouillon widerstandsfähig zu machen. Bei vielen Knocheneiterungen liegt die Hauptgefahr nicht in dem localen Uebel, sondern in der bei langer Dauer oft auftretenden amyloiden Veränderung der inneren Organe. Ob das Staphylokokken-Serum ein Mittel ist, diese Gefahr zu beseitigen, hoffe ich, durch Fortsetzung meiner Versuche feststellen zu können.

[1]) Carrière, Archiv. de Charcot. 1897. T. IX. Bei den Fällen von Czerny und Charrin (Terpenthinöl- und Pyocyaneus-Injectionen) ist nicht angegeben, ob eiternde Wunden bestanden haben, von denen möglicher Weise Staphylokokken eingewirkt haben können.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Fig. 1. Schnitt aus der Kaninchenmilz (Fall K_7). Alkoholhärtung. Birch-Hirschfeld'sche Färbung, conservirt in concentrirter Kali aceticum-Lösung. Vergrösserung 145. Vier quer durchschnittene Follikel. Die rosarothen Zonen sind amyloid, das braungefärbte die erhaltenen Zellkerne. In der Mitte der Follikel ist die Arterie innerhalb dicht neben einander liegender Lymphzellen zu erkennen.

Fig. 2. Schnitt aus der Mausmilz (Fall M_8). Alkoholhärtung. Färbung mit Vesuvin-Eosin. Conservirung wie oben. Vergrösserung 120. Schrägschnitt durch einen Follikel, der grösstentheils amyloid verändert ist. In der Mitte die Arterie mit dicht liegenden Lymphzellen. Die Pulpa ist stark von amyloiden Massen durchsetzt; drei sehr grosse, intensiv gefärbte Riesenzellen in der Nähe des unteren Follikelrandes.

Fig. 3. Doppelmesserschnitt aus der Kaninchenmilz (Fall N_7). Frisch untersucht. Färbung mit Dahliablau (nach Ehrlich). Conservirt in Kali aceticum. Vergrösserung 52mal. Die Follikel sind gänzlich amyloid (roth gefärbt), bis auf die Arterien in der Mitte, in der Pulpa einzelne amyloide Stellen (veränderte Capillare).

Fig. 4. Doppelmesserschnitt aus der Kaninchenleber (Fall N_1). Frisch untersucht, Färbung mit Dahliablau. Vergrösserung 540mal. Die amyloiden Capillare (roth gefärbt) umsäumen die Leberzellenreihen (blau). Die Kerne der Leberzellen sind fast überall sichtbar.

Fig. 5. Schnitt aus der Kaninchenmilz (Fall K_2). Alkoholhärtung. Färbung mit Gentianaviolett, conservirt in Kali aceticum. Vergrösserung 52mal. Breite amyloide Zonen in den Follikeln, in deren Mitte die lymphoiden Zellen rings um die Arterie wohl erhalten sind

IV.

Pilze und Pilzgifte in Hirn und Rückenmark.

Von Dr. Johannes Seitz in Zürich.

In einer neulichen Veröffentlichung habe ich einen Fall mitgetheilt, bei dem wochenlange Bewusstseinsaufhebung, Gliederstarre und Zuckungen neben einer Lungenentzündung bestanden, die vermuthete Cerebrospinalmeningitis in der Leiche sich nicht fand, sondern das Gehirn, ausser etwas vermehrter Ventrikelflüssigkeit, normal sich erwies, und nur einige Colonien des in den Lungen in ungeheuren Mengen vorhandenen Bacterium coli commune in Culturen vom Hirn aus aufgingen. Es schien mir passend, solchen Widerspruch zwischen den grossen Erscheinungen im Leben, den mangelnden anatomischen Veränderungen und auch dem geringen Bakterienbefund im Gehirn zu erklären durch die Annahme, dass Pilzgifte von den Lungen aus die wesentliche Rolle gespielt hätten; dass man solche Fälle, besser, denn als Meningitis serosa, Hydrocephalus acutus oder falsche Hirnhautentzündung sie zu bezeichnen, in eine besondere Gruppe „Toxinaemia cerebrospinalis“ unterbringen könnte (Correspondenzbl. für Schweizer Aerzte 1895. No. 14, 15. S. 416, 457).

Die Aufstellung einer solchen Gruppe ist wenigstens durch eine Krankheitsform ganz sicher gestützt. Nach Allem, was man weiss, bleiben beim Tetanus die Bakterien auf die Pforte beschränkt; in dem centralen Nervensystem wirken bloss die Tetanustoxine. Aehnliches wird für die diphtherischen Lähmungen wenigstens durchweg angenommen. Es frägt sich also wesentlich, ob andere Pilzarten nicht in gleicher Weise, wenn auch in seltenerem Vorkommen, ebenfalls von Fern oder Nahe hauptsächlich durch ihre Giftprodukte, anstatt durch Entzündungsvorgänge, Hirn und Rückenmark angreifen. Die Sache ist doch von so grosser Bedeutung, dass sie gründlicher Erörterung würdig bleibt, vielleicht auch die bescheidenen Beiträge ihr ein

Geringes nützen können, welche ich hiermit weiterer Beurtheilung zu unterbreiten mir erlaube.

I. Hyperpyrexie, Convulsionen und Tod in 24 Stunden durch Pilzeinwanderung.

Ein Mädchen von drei Jahren, das Kind gesunder Eltern, das bisher noch nie in irgend einer Form krank gewesen, und stets das Bild trefflicher Intelligenz und blühendster Gesundheit geboten hatte, ist Abends im vollsten Wohlsein zu Bett gebracht worden. Morgens 5 Uhr ist es unruhig, fühlt sich heiss an und klagt über Schmerz im Hals, schläft dann aber gut weiter. Wie es am Vormittag immer noch sehr fieberisch aussieht und wieder Halsweh klagt, werde ich gerufen und sehe die Kleine um 11 Uhr.

Fieberröthe ohne irgend ein Anzeichen eines Ausschlages am ganzen Leibe, Temp. 40,0° im After, Puls 114 von mittlerer Stärke des Schlages und mittlerer Weite und Spannung der Ader. 36 Athemzüge, ohne besondere Verstärkung, ohne Schmerzzeichen und Unregelmässigkeit. Kein Husten, keine Heiserkeit, keine näselnde oder Anginasprache, Mundhöhle und Rachen bieten durchaus keine ausgesprochene Veränderung; kein Schnupfen, kein Belag, keine Anschwellung der Halslymphdrüsen; höchstens etwas vermehrte Rachenröthe. Bewusstsein ungestört. Genaueste Untersuchung aller Organe ergiebt durchaus keine Veränderung; kein Katarrh, keine Lungenentzündung; keine Oedeme; kein Schweiss, kein Erbrechen; Stuhl gestern in Ordnung. Der Urin bietet nichts Auffallendes; vollständige Appetitlosigkeit, kein Durst, keine Angabe oder Zeichen eigentlicher Schmerzen. Es ist das Anfangsfieber einer unbekannten Krankheit.

Einzig die Höhe der Temperatur ist beachtenswerth und noch etwas: schreckhaftes Zusammenfahren ohne rechten Grund führt zu solcher Andeutung von krampfhaften Zuckungen der Arme, dass der Gedanke kommt, wie nahe psychische und körperliche Anreizung zu Convulsionen beisammen liegen. Es werden vierstündige Messungen, baden bei 39,5° verordnet und sogleich ein Bad bestellt. — Salzsäure. —

Kaum habe ich die Kranke eine Viertelstunde verlassen, so bricht wirklich ein allgemeiner Zuckungsanfall aus mit vollständiger Bewusstseinsaufhebung. Das Kind hatte nach Milch verlangt, plötzlich lässt es Alles hängen. Die Convulsionen beginnen. Das bereitete Bad kommt gerade recht und bewirkt Beruhigung.

Wieder gerufen sehe ich das Kind um 12 Uhr in ordentlichem Zustande und ohne dass die Untersuchung irgend etwas Anderes ergäbe. Schluckweh und schlechtes Schlucken, werden von den Leuten wieder gemeldet. Puls 120. Resp. 24. Ohren frei.

Die Temperatur steigt wieder an, um 6 Uhr stellt sich ein heftiger, nicht mehr endender, allgemeiner Zuckungsanfall ein; trotz des gegebenen Bades ist um 8 Uhr die Temperatur 41,0°, und um 9 Uhr 30 Min. ergiebt meine Messung 41,6°; Puls klein und schwach, 150, Resp. 56. Das Kind liegt in

vollständiger Bewusstlosigkeit und Gefühlslosigkeit, ununterbrochen am ganzen Leibe zuckend. Augenlider, Gesichtsmuskeln, Zunge, Kiefer, Hals, Arme, Beine, Rumpf, alles ist in steter Bewegung durch die abwechselnden Beuge- und Streckstösse, die Muskeln gespannt, der Körper krumm, verzogen, die Athemzüge krampfhaft zuckend. Das geht ohne Pause weiter und nichts bringt eine Reaction der Patientin zu Stande. Zwei dünne, bräunliche Stühle und reichliche Winde sind unbewusst abgegangen.

Die linke Augenbindehaut ist geröthet, die gefühllose Hornhaut getrübt. Auch am rechten Bulbus beginnt vermehrte Gefässfüllung. Pupillen gleich, starr, ziemlich weit; die Augäpfel meist geradeaus gerichtet, Lähmungen sind nicht festzustellen.

Offenbar besteht durch die übermässige Temperatur und die Eklampsie grösste Lebensgefahr; es ist also kräftigster Versuch der Entfieberung geboten. Das Kind kommt 20 Minuten lang in ein Bad von 15° C. Aber nichts ändert sich; keine Aufhellung des Bewusstseins, keine Verminderung der Zuckungen, keine Verminderung der Empfindungslosigkeit der Hornhaut. Die Körperhitze jedoch ist gesunken 10 Uhr 10 Min. 36,0°, Puls 150, Resp. 42; 11 Uhr 33,0° im After; 12 Uhr 37,1°, der Puls klein, schwach, 150. Der Athem nicht zählbar, weil ein ununterbrochen krampfhaftes Zucken darstellend zusammen mit dem ganzen übrigen Leibe.

Bis 1 Uhr hat sich die Temperatur wieder auf 38,8° erhoben. Wieder ein Bad von 25° und 15 Minuten Dauer. Aber die Zuckungen gehen ohne Unterlass weiter. Die Temperatur ist um 2 Uhr 37,2°; 3 Uhr 36,4°; 4 Uhr 37,2°; 4½ Uhr 38,2°; immer Zuckung, immer ganz bewusstlos. Um 5 Uhr ein paar tiefe schnarchende Athemzüge und Tod.

Untersuchung, Verlauf, Nachfrage nach Gelegenheit zu Ansteckung von der Umgebung aus ergaben durchaus keinen Anhalt zur Erklärung der Ursache dieses raschen tödtlichen Ausganges. Auch die Leichenuntersuchung ist ergebnisslos.

Auffallend starke Todtenflecke an Rumpf und Gliedern, obschon die Leiche Mitte Januar 1894 im kalten Zimmer gelegen; mehr röthliche als blaue Färbung der Flecke; keine Fäulniss der Organe.

Am Gehirn ist nirgends eine Veränderung der Gewebe zu entdecken, keine Eiterung, keine Erweichung, keine Blutungsheerde, keine vermehrten Höhlenergüsse, keine Verstopfung oder Entartung der Arterien, Venen und Sinus. Höchstens etwas vermehrter Blutreichthum im Ganzen mit etwas stärkerer Füllung der Venen kann behauptet werden. Einzig an der Spitze des rechten Schläfelappens im Durchmesser von 3 mm ein runder, ganz dünner Blutaustritt unter die Arachnoidea. Durchaus nichts zur Erklärung der grossen Hirnerscheinungen lässt sich erheben.

Das Herz ist ganz frei von Veränderungen. Die Lungen zeigen nur leichte Senkung des Blutes nach den abschüssigen Theilen. Eine Andeutung entzündlicher Verdichtung ist nirgends zu entdecken. Keine Schwellung und Verkäsung der Lymphdrüsen. Die Milz sehr trocken und nicht gross. Leber mässig blutreich. Nieren ebenso, ohne Andeutungen einer

Entartung, Magen-Darm aussen und innen ohne Veränderung. Bauchfell frei. Die Knochen und Gelenke hatten im Leben durchaus keine Erscheinungen geboten, welche deren Eröffnung verlangt hätten. —

Vor der Leichenöffnung war wieder nach Allem gefragt worden, aber nichts erhebbar gewesen, das zur Erklärung hätte dienen können. Die Organe gaben eben so wenig Auskunft. Aber es war denkbar, dass eine Pilzeinwanderung stattgefunden, dass diese die rasche übermässige Wärmebildung, die allgemeinen Muskelkrämpfe, die Bewusstlosigkeit und den Tod herbeigeführt hätte. Was ein Scharlach, eine Lungenentzündung, eine Hirnhauteiterung hätte werden können, hat durch äusserst heftigen Angriff schon am ersten Tage zum Tode geführt.

Es wurden also unter den nothwendigen Vorsichtsmaassregeln mit geglühten Instrumenten von den Organen Theile zur bakteriologischen Untersuchung entnommen; für Deckglasverstreichungen, Gelatine-, Bouillon- und Glycerinagarculturen.

Schon die Stamm-Deckglasverstreichungen ergeben die Lungen als die Einbruchsstelle der Pilze. In reichlicher Zahl enthielten diese Bakterien von Kugelgestalt, einzeln, in Gestalt von Semmeln, Kaffeebohnen, gedoppelt, in kleinen Haufen, ziemlich reichlich zu kurzen Ketten angeordnet. Stellenweise fanden sich Verlängerungen der Kugeln, bis zu höchst spärlichen Lancettformen. Nirgends aber werden diese oder die Doppelkokken oder die kurzen Ketten von Kapseln umgeben. Stäbchenförmige Gebilde liessen sich durchaus keine entdecken. Stellenweise waren etwas kleinere Formen von Doppelkugeln vorhanden. Gram'sche Färbung zeigte sich durchgängig erfolgreich. Weder hier noch in der Folge zeigte sich irgend etwas, das man hätte als Influenzabacillus ansprechen können.

Es war also zu vorderst in Frage, ob die Culturen den traubigen Eitercoccus und den Eiterkettencoccus ergeben werden. Eine Einwanderung von Lancettbakterien war wegen der grossen Seltenheit der Lancettformen und der stärkeren Kettenbildung und des Fehlens der Kapseln vorerst keinesfalls als Hauptsache anzunehmen.

In den Deckglasverstreichungen des Gehirns, aus dem Gebiet der Sylvius'schen Gruben, Pia und Hirnmasse, und der Brücke gelang es, nur höchst vereinzelte Kugelformen ausfindig zu machen. Blut, Leber, Milz und Nieren liessen in den Deckglasverstreichungen Bakterien nicht erkennen, weder durch Carbolfuchsin-, noch Gram'sche Färbung.

Die Culturen in Gelatineschale, Rollgelatine, Gelatinestich und -Strich, schiefem Glycerinagar, Agarstich und -Strich, Bouillon, Kartoffeln, die Beschaffenheit der Bakterien, ihre Verhältnisse von Färbung, Wachsthum und Bewegung beweisen in vollkommener Uebereinstimmung das Vorhandensein des weissen traubigen Eitercoccus und des Streptococcus pyogenes.

Auf dem schiefen Glycerinagar ergaben die Züchtungen Colonien im Blut 0, Nieren 3, Leber 4, Milz 52, Hirn 250; die Lungen enthielten Tausende. Es waren frei neben den voll entwickelten Colonien des Albus in der Stammverstreichung nehmlich noch höchst zahlreiche kleinst bleibende

Colonien vorhanden, welche in sehr vielen Entnahmen immer wieder bloss die dem Staphylococcus pyogenes albus entsprechenden Kugelformen aufwiesen, aber bei weiteren Züchtungen auch Streptokokken ergaben. In den Gelatineschalen waren die Zahlenverhältnisse ungefähr entsprechend. Die zweite Gelatinschale von der Lunge ergab auf 10 kleine verflüssigende Albuscolonien 20 weissliche, nicht verflüssigende Scheibchen, die aus Kettenkokken bestanden; man kann diese also allgemein ungefähr auf das Doppelte des Albus schätzen.

Vom Blut war schon bei Lebzeiten des Kindes nach Feststellung der Temperatur von 41,6 eine Probe entnommen worden. Sowohl im Blut der Lebenden wie der Leiche waren weder in der Verstreichung, noch in den Gelatine- und Glycerinagarculturen Pilze nachzuweisen. Alles blieb vollkommen steril.

Hatte schon die Lunge in den Deckglasverstreichungen Kettenbildungen gezeigt, so liessen sich diese in den verschiedenen weiteren Impfculturen noch viel augenscheinlicher feststellen. Aber ausser in den Lungen war nur noch in Hirn und Leber und zwar bloss in ganz vereinzelten Colonien der Streptococcus gewachsen.

Die Thierversuche erwiesen die krankmachende Wirkung der gezüchteten Bakterien in schlagender Weise. Es wurde zuerst mit den Mischculturen von Streptococcus und Staphylococcus, dann mit den wirklich reinen Staphylokokken- und den reinen Streptokokken-Culturen geimpft. Für die Einspritzungen wurden die Glycerinagar- und die Bouillonculturen verwendet. Es wurden am dritten Tage drei Reihen Einspritzungen gemacht. Es kamen zur Verwendung:

Aus dem Gehirn Glycerinagarcolonien in Bouillonaufschwemmung; aus den Lungen Glycerinagarcolonien in Bouillonaufschwemmung; aus den Lungen Bouillonculturen. Je eine Maus bekam eine Einspritzung in die Unterhaut am Schwanz; je ein Meerschweinchen in die rechte Lunge, je ein Kaninchen in die Luftröhre. Mengen ½, 1, 2 ccm.

Es gingen zu Grunde die Mäuse am zweiten, dritten und vierten Tage nach der Einspritzung: Befund Lungenentzündung und Milzvergrösserung.

Das Meerschweinchen mit der Lungenbouilloneinspritzung starb am zweiten Tage. Befund grosse Lungenentzündung rechts, blutiger Erguss im Brustfell rechts und links, und im Herzbeutel; sehr grosse Milz.

Das Kaninchen mit der Lungenbouilloncultur-Einspritzung starb am 10. Tage. Befund: Herzbeutel und beiderseitiges Brustfell entzündet, mit blutigem Erguss; rechte Lunge entzündliche Verdichtung, beide Lungen zusammengedrückt; Milz ohne besondere Vergrösserung; Eiterheerde in der Lungenwurzel. Schon im Leben war die Diagnose möglich gewesen.

Das Meerschweinchen mit Einspritzung der Glycerinagarcolonie aus der Lunge der Patientin zeigte eine ausgesprochene Dämpfung mit bronchialem Athmen rechts. Es kam aber davon.

Auch die anderen Thiere waren krank, erholten sich aber wieder.

Aus dem gestorbenen Meerschweinchen liess sich der Staphylococcus

pyogenes albus rein herauszüchten. Die Mäuse lieferten aus den Organen keine Pilze oder Leichencoli. Das Kaninchen ergab Streptococcus.

Man wird wohl anzunehmen haben, dass die Mäuse wesentlich durch die Giftstoffe getödtet wurden; dass beim Kaninchen die eingespritzten Pilze grösstentheils schon überwunden waren und nur spärliche Kettenkokken sich erhielten; dass beim Meerschweinchen von der Lunge aus eine Ueberschwemmung mit dem Staphylococcus pyogenes albus stattfand. Immerhin waren auch diese nicht in den Organverstreichungen, sondern erst in den Culturen nachweisbar. Streptokokkenculturen waren nur in sehr spärlichen Exemplaren aus diesen Thierleichen zu gewinnen. Diese Verhältnisse sind wohl nicht ganz unwichtig, weil sie die Deutung begünstigen, dass auch bei der kleinen Patientin vielleicht eher eine Giftwirkung der vereinten Spaltpilze den raschen Tod herbeiführte, als unmittelbar deren Vorhandensein in den Organen. Auch zeigen sie, dass der Staphylococcus pyogenes albus jedenfalls keine unwichtige Rolle spielte.

Das sind also die Ergebnisse der Thierversuche mit den Stammculturen aus der Leiche, welche nicht als rein, sondern als Gemenge von Staphylococcus pyogenes albus und Streptococcus zu bezeichnen sind.

Mit den Reinculturen von Staphylococcus pyogenes albus, aus Hirn und aus Lunge der Patientin, nun kommen keine tödtlichen Ausgänge mehr zu Stande, sondern nur vorübergehendes Unwohlsein, bei zwei Meerschweinchen und einem Kaninchen; bei einem Kaninchen von langer Dauer und heftigem Grade.

Dagegen hatten die Reinculturen des Streptococcus eine sehr frühe und sehr grosse Sterblichkeit zur Folge. Sie wurden gewonnen durch Züchtung in Glycerinagar oder in Bouillon aus der Stammgelatineschale der Lunge der Patientin. Es blieb von den drei Paaren am Leben bloss das Kaninchen, dem in die Ohrvene eine Bouilloncultur des Lungenstreptococcus war eingespritzt worden. Unterhautödeme mit Blutung, Lungenentzündung, Milzvergrösserung waren die anatomischen Befunde bei den anderen, den gestorbenen Thieren. Die Deckglasverstreichungen und die Organculturen ergaben den Streptococcus in grösster Zahl so zu sagen in allen Leichentheilen wieder.

Es besteht so vollkommene Eindeutigkeit, dass von den Lungen aus bei dem Kinde eine reine Mischinfection mit dem Staphylococcus pyogenes albus und mit einem Streptococcus muss stattgefunden haben, und dass beide Pilze auch im Gehirn vorhanden waren. Vielleicht war doch der Rachen erste Pforte.

Die nähere Bestimmung der Art der Streptokokken verlangt allerdings noch einige Bemerkungen.

Aus den Deckglasverstreichungen der Kinderlunge war die Diagnose auf den Streptococcus pyogenes zu stellen.

Dann kamen in den Züchtungen aber verschiedene Erschei-

nungen vor, welche vom typischen Bilde des Eiterkettencoccus abweichen. Die Gram'sche Färbung erfolgte oft mangelhaft. Die einzelnen Bakterien oder Kettenglieder zeigten oft eigenthümliche Vielgestaltigkeit, Verlängerungen der Kugeln, Eiformen, Fassformen, selbst Stäbchenformen waren zu sehen. Dann bestanden wieder auffallende Grössenunterschiede, kleine bis grössere Kugeln in den verschiedensten Uebergängen lagen bei einander, Ketten bis auf hundert Glieder neben den gewöhnlichen Formen von mittelerer bis geringer Länge. Die Kettenglieder waren Kugeln, Eiformen, Fassformen. In Bouillon entstand stets eine starke, allgemeine Trübung, keine flockige Anordnung in der Flüssigkeit, kein Anhaften am Glase. Freilich waren im Blut des früh gestorbenen Kaninchens noch deutliche Ketten vorhanden. Beim spät gestorbenen Meerschweinchen und Kaninchen aber erschienen nur noch Einzel- und Doppelkugeln, oft auch ganz deutliche Doppellancetten, jetzt auch noch mit den schönsten Kapseln versehen. So war zum Schlusse, während vorher Alles mit dem Streptococcus pyogenes gestimmt hatte, eine unverkennbare Aehnlichkeit mit dem Fränkel-Weichselbaum'schen Pneumococcus oder Streptococcus lanceolatus entstanden.

Wie ist all' das zu deuten? Hat doch von Anfang an das Lancettbacterium auch eine Rolle gespielt, ist nur dessen Reindarstellung nicht gelungen? Dagegen spricht, dass nur bei den letzten Thieren eine solche Frage überhaupt erst aufgeworfen werden konnte. Haben wir den naturgemässen Uebergang von Streptococcus pyogenes zum Fränkel-Weichselbaum'schen Streptococcus, zum Streptococcus lanceolatus vor uns? Das wage ich nicht zu entscheiden. Vielleicht ist die Behauptung nicht zu fehlgehend, dass wir in Bezug auf die Streptokokken uns noch in einem Zustande der Verwirrung befinden. Streptococcus pyogenes, erysipelatis, scarlatinae, longus, brevis, aphthae, septopyaemicus, septicus, malignus articulorum sind das wirklich lauter scharf umgrenzte Arten? Ist der Streptococcus lanceolatus wirklich ein ganz besonderes Wesen, ohne Beziehungen zum Eiterkettencoccus?

Auf all' das soll nicht weiter eingegangen werden. Den Eigenthümlichkeiten des Streptococcus der Mundhöhle und Luftwege habe ich eine besondere Arbeit gewidmet (Centralbl. für

Bakter. 1896), auf welche hingewiesen werden kann. Die Frage, ob der Fränkel-Weichselbaum'sche Pneumoniecoccus zum Streptococcus gehöre, ist noch nicht spruchreif, aber vielleicht zu bejahen. Halten wir uns für unseren Fall an die Hauptmasse der Ergebnisse, so müssen wir am Streptococcus pyogenes festhalten. So würden wir ermittelt haben:

Eine von den Luftwegen aus erfolgende und auch im Gehirn nachweisbare Einwanderung des Streptococcus pyogenes und des Staphylococcus pyogenes albus hat in 24 Stunden ein 3jähriges Kind getödtet, unter den Erscheinungen einer Körperwärme von 41,6°, und 11 Stunden lang währender Bewusstlosigkeit und ununterbrochenen allgemeinen Muskelkrämpfen. Die Raschheit des Verlaufes, die Geringfügigkeit der Organveränderungen, die verhältnissmässige Seltenheit — gegenüber den Lungenbakterien — der Bakterien im Gehirn und das Fehlen aller entzündlichen Erscheinungen daselbst lassen es als das Wahrscheinlichste erscheinen, dass wesentlich die diesen Bakterien entstammenden Pilzgifte das Centralnervensystem in so verhängnissvoller Weise angegriffen haben. Wir haben ein Beispiel der Toxinaemia cerebrospinalis durch Streptococcus pyogenes und Staphylococcus pyogenes albus.

II. Bauchfellentzündung mit tödtlichem Ausgang unter meningitisähnlichen Erscheinungen.

„In geistiger Klarheit bis zum letzten Augenblicke" ist der für den Leidenden nicht gerade angenehme Zustand, der so oft bei der Peritonitis von der die Bewusstlosigkeit scheuenden Umgebung als letzter Ruhm der Gestorbenen verkündet werden kann. Zuweilen ist aber gerade Verwirrung oder Schlummersucht eine hervorragende Erscheinung in diesem vielgestaltigen Krankheitsbild. Und es hat meistens solche Veränderung sehr schlimme Bedeutung. Zwar meint der Kranke das anders. Es ist ihm jetzt so wohl geworden, alle Schmerzen sind verschwunden, der Durst ist vergangen, lebhafter Druck auf den Bauch löst kein Zucken mehr aus; er spricht viel, er setzt sich auf, er beginnt das Bett zu verlassen und will wandern. Es kann sich das bis zu grosser Aufregung steigern und die Sorge der Wärterin, den Kranken, mit seiner Oeffnung in der Darmwand,

zurückzuhalten, die Aufgabe des Arztes, ihn zu beruhigen, ist nicht geringe Arbeit. Hat das gereichte Opium die Verwirrung gerufen, sollen jetzt grössere Gaben verschrieben werden, oder soll, wenn es nicht zum routinemässigen Gebrauch des Behandelnden gehört, solches zu verordnen, jetzt mit diesem angefangen werden?

Das Opium hatte ich im Verdacht, die Verwirrung zu stiften, und noch mehr fürchte ich jetzt noch, dass es gelegentlich allzufrühes Coma bewirke; ausgesprochene eitrige Hirnhautentzündung konnte ich zweimal nachweisen; aber auch ohne jede Gabe von Opium, ohne Hirnentzündung kann sich das Delirium bei der Peritonitis einstellen. Woher kommt es, was ergiebt die Untersuchung?

Ein Fräulein von 18 Jahren, das vor 4 Jahren an Bauchfellentzündung, vom Wurmfortsatz ausgehend, in meiner Behandlung gestanden, gewöhnlicher Verlauf und Heilung, war in den letzten Jahren ganz wohl gewesen; nie mehr Bauchbeschwerden. Vollkommene Gesundheit bis zum 12. April, Stuhl in Ordnung, Regeln in Ordnung, werden wieder erwartet.

I. 13. April 1894 Morgens etwas Bauchweh, an der Stelle des Blinddarms, zunehmend und abnehmend, verschwindend. Uebelkeit. Ausgang zur Arbeit. Abends ordentliches Befinden. In der Nacht Schmerz stark, sehr lebhafte Unruhe; kein Stuhl; 6 mal Erbrechen, Schleim und Galle. Ganze Nacht Frieren und kalte Füsse. Bettflasche. Ei und Milch werden später nicht mehr erbrochen.

II. 14. April Morgens sehr elend, kein Schmerz, kein Stuhl. Eintritt in Behandlung.

8 Uhr: Temp. 38,0, 110 Pulse, mittelmässiger Umfang und Widerstand der Arterien, Erhebung und Stärke der Welle mässig stark, regelmässig; 18 Athemzüge, regelmässig und ruhig; kein Husten, keine Heiserkeit, kein Appetit, starker Durst, geringes Bauchweh, kein Kopfweh, kein Schwindel, kein Brust- und Herzschmerz, kein Auswurf. Erbrechen hat aufgehört, kein Brechreiz, kein Aufstossen und Hicksen; kein Stuhl, kein Stuhldrang, kein Drang zu Urin, aber etwas Schmerz bei der Entleerung, kein Eiweiss, kein Zucker, keine Trübung des Harns. Kein Schweiss. Schlaflosigkeit.

Keine Auftreibung des Bauches, sondern Flachheit, Zwerchfell an der 6. Rippe. Geringer Druckschmerz in der Gegend des Mastdarms, stark in der Gegend des Blinddarms. Zungenbelag stark, Lungen vorn in Ordnung, Herzschlag lebhaft, an der Basis etwas streifende Geräuschbegleitung, wohl bloss durch die aufgeregte Herzthätigkeit, bei der Systole, sonst reine Töne.

Offenbar Bauchfellentzündung, vom Wurme aus. Vollständige Ruhe, warmer Leinsamenbrei, Eisklötzchen und Eismilch bloss versuchsweise. Kein Opium.

12 Uhr Temp. 38,6.

Abends 8 Uhr Temp. 37,5. Puls 120, Gefässweite, Widerstand, Wellenerhebung und Schlag ziemlich stark, Resp. 24, Bauchweh sehr gering. Kein Erbrechen mehr, mässiges Aufstossen, geringer Harndrang, Harnschmerz, ordentlicher Schlaf.

III. 15. April Temp. 37,6, Puls 114, mittelgross und kräftig, Resp. 30. Durst sehr stark, Bauchweh mässig, kein Erbrechen, kein Stuhl, mässiger Drang zu Stuhl und zu Urinlassen. Bauch nicht aufgetrieben, Druckschmerz rechts sehr gering, links mässig. Da der Versuch mit Eismilch gelang, viertelstündig 5 g Eismilch; dazu Eisklötzchen.

12 Uhr Temp. 37,0. 4 Uhr 37,8.

8 Uhr 37,6, Puls 120, Resp. 36. Ein- und Ausathmung ziemlich verstärkt, Befund gleich, Allgemeinbefinden ordentlich.

IV. 16. April ganze Nacht Aufregung, Unruhe, Todesgedanken, Verwirrung, sieht Gestalten; Gefühl von Blödigkeit und Ohnmacht.

Morgens elendes Aussehen. Temp. 37,0, Puls 108, von ordentlicher Stärke, Resp. 24, Athmung ruhig; sehr stark belegte Zunge, sehr starker Durst, keine Auftreibung des Bauches, Drang zu Stuhl, Athem ruhig, unten im Bauch Druckschmerz rechts fehlend, links sehr gering, unter den Rippen links sehr gering. Kein Erbrechen, kein Stuhl.

12 Uhr Temp. 37,5. 4 Uhr Temp. 37,4.

8 Uhr Temp. 37,4, Puls 108, ziemlich kräftig, Resp. 36, etwas angestrengt, Durst ziemlich stark, Bauchweh bloss spurweise, starker Zungenbelag, keine Trockenheit, Drang zu Stuhl, Urin mässig; Schlaflosigkeit, Aufregung sehr gering, Verwirrung spurweise, das ganze Wesen aber etwas verändert.

11 Uhr Nachts Puls 120, Resp. 30. Angeblich starkes Bauchweh; sehr starker Stuhldrang; deshalb Versuch durch Darmeingiessung den Stuhl zu fördern; es erweist sich aber, dass die Kranke die Regel bekam und es wesentlich Regelschmerzen waren. Nachher klagt sie über kein Bauchweh mehr, aber Druck bewirkt doch rechts, links unten, oben am Bauch Schmerzäusserungen. Etwas mehr Auftreibung des Bauches. Verwirrung, Unruhe, Verfall der Kräfte zunehmend.

V. 17. April Morgens Temp. 37,5, Puls 144, Ader klein, weich, Wellenerhebung gering, kraftlos, regelmässig, Resp. 30, Aussehen blau und verfallen; starkes Plaudern, Schreckvorstellungen z. B. Fallen in einen Füllofen. Menses. Keine Nackenstarre. Keine Lähmungen.

2 Uhr Temp. 37,5, Puls 150, Resp. 54. Verfall stetig zunehmend. Wieder Erbrechen, 2mal gallige Massen; Weglassen von Eis und Eismilch; blaue Farbe; keine Schmerzen mehr klagend, keine Zeichen von Schmerz bei Druck; grosse Unruhe; immer Furchtvorstellungen; es liegt Holz auf ihr; sie muss fortlaufen, Hindernisse entfernen; Sachen wegwerfen; sie spricht sehr viel vom Geschäft und anderem. Der Bauch ist nur mässig gross, wie ein gewöhnlicher, etwas voller Bauch. Der Gedanke an die Operation war von Anfang an rege gewesen; erst konnte man nicht darauf dringen; jetzt ist es zu spät.

5 Uhr Temp. 38,7, Puls 200, Resp. 30. Kein Durst, keine Schmerzen; Zunge noch feucht, mässig belegt, wieder einmal Erbrechen grüner galliger Massen. Puls wird unzählbar; keine Lähmung; kein Schmerz mehr, Augen offen, vollständige Verwirrung; ganz kühl, blau, verfallen; Pupillen gleich, reagent. Allmählich wird Patientin ganz ruhig, das Athmen langsam; Aufhören von Herzschlag und Athem, Tod 6 Uhr 30 Min. Abends.

Leichenöffnung 18. April 11 Uhr Vorm.

Ziemlich starke Todtenflecken an den abhängigen Theilen, sonst keine Fäulnisserscheinungen. Etwas Feuchtigkeit der Hirnhaut durch leichte seröse Durchtränkung, sonst das Gehirn allenthalben durchaus ohne Störungen. Die kleinen Gefässe mässig, die grösseren Venen etwas stärker gefüllt. Gar nirgends die allergeringste Andeutung von Entzündung, Eiterung oder Serumergüssen. Auch die Hirnsubstanz zeigt nur mässige Blutfülle.

Lungen an den abhängigen Theilen stärker mit Blut gefüllt, besonders rechts hinten, daselbst etwas alte Verwachsung. Herz, Leber in Ordnung, Milz matsch, dunkel. Nieren eher blass, nur die Pyramiden etwas stärker mit Blut gefüllt.

Bauchfell und Därme stark durch Verklebungen verbunden. Es ist eine starke allgemeine Bauchfellentzündung trotz geringer Füllung der Därme; es finden sich an Leber, Milz, Magen, wie an den Darmschlingen Röthung, fibrinöse Auflagerungen, Taschen, welche dicken grünen Eiter in ziemlichen Mengen enthalten, Alles in viel grösserer Ausdehnung als im Leben anzunehmen war. Noch in der Leiche ist die geringe Auftreibung der Därme bemerkenswerth, das Aussehen eines gewöhnlichen gesunden Bauches. Einzelne Darmstellen reissen ein bei der Ablösung. In der Umgebung des Blinddarms sieht man das Netz liegen, in knotigen, vielfachen, schiefrig gefärbten Verwachsungen mit den Gedärmen. Es ist dadurch ein unentwirrbarer Knäuel entstanden, der bei Zerlegungsversuchen vielfach einreisst. Aber die Stärke der Verwachsungen, die Menge des Eiters, die Stärke der fibrinösen Auflagerungen lassen hier den Ausgangspunkt der frischen Entzündung erkennen. Durch die Trennungen kommt man endlich auf den stark verdickten, schiefrigen, mit der Umgebung verwachsenen Wurmfortsatz, welcher mit einem erbsengrossen Loche versehen ist, aus welchem sich reichlich Darminhalt entleert. Offenbar hat ein Durchbruch in der Nähe der alten Verklebungen stattgefunden.

Der Fall ist einfach. An der Stelle der alten Verwachsungen, nach der Ausheilung des ersten Wurmdurchbruches mit folgender Bauchfellentzündung vor 4 Jahren, hat jetzt ein neuer Durchbruch stattgefunden. Dieser hat eine viel ausgedehntere Entzündung angeregt, als es im Leben den Anschein hatte. Noch in der Leiche stand das Zwerchfell an der 5. Zwischenrippe. Etwas Gasentweichung fand statt bei der Eröffnung der Bauchhöhle. Auffallend war von Anfang an der rasche Puls, der Ausdruck der beginnenden Herzlähmung von Anfang an, der Vergiftung durch die Pilzstoffwechselprodukte im Bauche. Der Herzschwächung folgte die Hirnstörung.

In Bezug auf die Behandlung ist klar, dass am letzten Tage nicht

mehr zu operiren war. Das war aber der erste Tag mit ausgesprochen schlimmen Erscheinungen. Der vorletzte Tag drohte bloss. Die Operation hätte also schon am allerersten Tage gemacht werden müssen. Nachher war die Ausbreitung schon so bedeutend, dass man ohne vollständige allgemeine Eröffnung der ganzen Bauchhöhle die vielfachen Heerde gar nicht mehr hätte treffen können. Wer hätte aber die ersten zwei Tage die Behandlung schon mit dem Vorschlage der Operation beginnen können? Die Gefahr war bloss dem Arzte klar, dem Laien noch durchaus unfassbar. Der Fall beweist wieder einmal so deutlich die grossen Schwierigkeiten der Behandlung der Bauchfellentzündung, die grosse Bedeutung, welche die Operationsfrage hat.

Was Opium hier hätte nützen können, ist auch nicht einzusehen, jedenfalls hätte es nur noch mehr benebelt, noch mehr Herz und Athmung gelähmt. Gegen Schmerzen war es nicht nothwendig; denn diese gingen von selber mit der Bewusstseinsstörung weg und waren nie sehr stark; wo sie am meisten geklagt wurden, waren es nicht einmal Schmerzen der Bauchfellentzündung, sondern solche von den eintretenden Regeln herrührend.

Doch das nur nebenbei: Was uns hier besonders zu beschäftigen hat, ist die Deutung der Hirnerscheinungen.

Opium kann in der Umnebelung des Bewusstseins keine Rolle gespielt haben; denn es wurde gar nichts davon gegeben. Eine ausgesprochene Hirnhautentzündung war weder nach den Erscheinungen im Leben, noch nach dem Leichenbefund zu erheben. Es müssen Gifte oder Pilze die Hirnstörung bewirkt haben. Dass ergab sich auch. Es sollen aber von den sehr ausführlichen Protocollen über Züchtungen und Thierversuche nur die wichtigsten Ergebnisse mitgetheilt werden.

Bei der Section wurde vom Gehirn Hirnsubstanz mit Pia, Gefässen und Blut entnommen aus folgenden Stellen: Centralwindungen, linke Scheitelwindung, rechtes Stirnhirn, beide Sylvius'sche Gruben, Brücke, verlängertes Mark, Serum vom linken und rechten Hinterhorn. Davon wurden die gewöhnlichen Culturen angelegt. Ebenso von zwei Stellen der Peritonitis, dann von Blut, Lungen, Leber, Milz, Nieren.

Die Organdeckglasverstreichungen ergaben:

Der Baucheiter enthält neben Eiter und Endothelzellen eine Masse Stäbchen vom Charakter des Bacterium coli commune. Daneben behalten einzelne Kugeln und kurze Kugelketten die Gram'sche Färbung. Sie sind aber in verschwindend geringer Menge vorhanden gegenüber dem massenhaften Coli und kommen später in den Culturen gar nicht mehr zum Vorschein.

In den Verstreichungen von Blut, Lunge links vorn, Leber, Nieren sind keine Bakterien erkennbar. In der Lunge hinten rechts finden sich coliähnliche Stäbchen ohne Gram-Färbung und sehr grosse, dicke, milzbrandähnliche, Gram-gefärbte Stäbchen. Verschiedene Gründe stützen die Vermuthung, dass vielleicht das Coli in den Luftwegen als solche grosse

Formen, die Gram-Färbung gelegentlich behalten, erscheinen könne. Gleiches Ergebniss von zweierlei Stäbchen in der Milz. Jedenfalls kommen die grossen, Gram-färbigen Stäbe aber in den Colonien nicht zum Ausdruck und sind deshalb auch nicht weiter zu beurtheilen.

In den Verstreichungen der Centralwindungen zeigen sich ganz bestimmt einzelne Stäbchen, ohne Gram-Färbung. Rechtes Stirnhirn, die Sylvius'schen Gruben, Brücke, verlängertes Mark und Serum sind ohne Bakterien.

Das Culturverfahren führt zu folgenden Ergebnissen:

Aus dem Baucheiter wächst rein nur das Bacterium coli commune, in der Form der Buchten-, Scheiben- und der Kuppencolonien; aus diesen letzteren lassen sich aber die schönen typischen Scheiben des Coli durch Umzüchtung ganz sicher und rein gewinnen.

Ein Gelatinerollglas des Baucheiters zeigt nach vielen Wochen die bisher ganz reinen und nicht verflüssigten Kuppencolonien des Coli verflüssigt, ohne Verderbniss. Aus dieser Verflüssigung ist wieder bloss reines, nicht verflüssigendes Kuppencoli zu züchten. Also Frage, ob hier ein Fehler vorliegt, oder doch das Coli ganz selten einmal unter unbekannten Umständen verflüssige.

Aus dem Baucheiter haben die sehr spärlichen Gram-färbigen Kugeln und sehr kurzen Kugelketten, wie sie die Stammverstreichung ergeben, sich nicht entwickelt. Aber aus dem Gehirn sind solche gewachsen. Dort hat das Coli überwuchert.

Aus der Convexität, Centralwindungen, Scheitelhirn, Stirnhirn und dem Ventrikelserum ist nichts gewachsen. Sylvius'sche Gruben, Brücke, verlängertes Mark ergaben nur ganz vereinzelte Colonien des Bacterium coli commune und in sehr geringer Zahl Colonien von Staphylococcus pyogenes aureus, citreus und albus, im Ganzen aus allen Culturröhrchen nur ein paar Dutzend Colonien.

Aus dem Blut lassen sich nur ganz vereinzelte Staphylococcuscolonien züchten; aus Milz und Leber nur ganz vereinzelte Coli und Staphylococcus; aus den Nieren und den abschüssigen Lungentheilen reichlich Coli.

Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen starben oder wurden schwer krank bloss durch die Einspritzungen des Coli aus Bauchhöhle oder Lungen. Einzelne so geimpfte Thiere wurden leicht krank. Ein Kaninchen, das vom Baucheiter Coli, auf Glycerinagar gezüchtet in Bouillon aufgeschwemmt, 2 ccm in die Bauchhöhle bekam, blieb frei von allen Krankheitserscheinungen.

Die Colonien aus dem Gehirn, Bacterium coli commune und Staphylococcus pyogenes albus, tödten kein einziges Thier und machen Mäuse leicht unwohl.

So wird man die höchst spärlichen Colonien von Bact. coli commune und Staphylokokken im Gehirn nicht schuldig erklären können an der Herzlähmung, an den meningitisähnlichen

Erscheinungen, welche zum Tode führten. Sie sind die Vorposten der massenhaften Coli, der spärlichen Staphylokokken des Bauchfelles, nach dem Gehirn entführt. Vielleicht hätten sie sich in genügender Zeit auch vermehrt und das anatomische Bild der eitrigen Hirnhautentzündung geliefert. Jetzt können sie aber nur als die Verräther einer anderen Invasion erscheinen: der Pilzgifte des Coli und Albus aus dem entzündeten Bauchfellsacke. Und als Auffassung des Falles darf gelten Staphylo- und Coli-Toxinämie aus Peritonitis.

III. Vermuthete eitrige Hirnhautentzündung bei allgemeiner Streptokokkeneinwanderung.

Die Pyosepsis ist sicher als Pilzkrankheit anzusprechen; die Zuweisung einzelner Krankheitserscheinungen auf ihren anatomischen Grund wird noch etwa Schwierigkeiten machen. Hier ein solcher Fall. Scheinbar ist alles ganz klar. Wunde an der Stirne, Vernachlässigung, Eiterverhaltung, rothlaufartige Entzündung der Umgebung, Schüttelfrost, Entzündung, Erguss des rechten Kniegelenkes, Verwirrung, Nackensteife, Gliedersteife, Bewusstlosigkeit, Tod. Das muss eine eitrige Hirnhautentzündung sein. Aber es ist keine.

Mann von 82 Jahren, immer gesund gewesen, immer noch etwas als Schreiner thätig. Wahrscheinlich in angetrunkenem Zustande Fall auf der Strasse Nachts 17. April 1895. Stirnwunde. Heftpflaster. Am 18.: Backe schmerzhaft, etwas angeschwollen; etwas Frösteln, sonst Wohlsein.

IV. 20. April 1895 Eintritt in Behandlung. Starke Anschwellung des Oberlides des rechten Auges, geringere des Unterlides. Röthung gegen die Stirn, ähnlich einem kleinen Rothlauf. Nach Entfernung des Heftpflasters starke Eiterentleerung. Zackige Wunde, aussen über dem Orbitalrand, 3 cm lang, bis auf den Knochen; Knochen nicht verletzt; kein Druckschmerz als in der Wunde selber. Sorgfältige Reinigung, Desinfection und Jodoformverband. Angebliches Wohlsein.

V. 21. April 1895. Morgens leichte Röthung der Lider und Wange. Immer ein Anfang von Rothlauf in Verdacht. Wunde ganz schön. Allgemeinbefinden gut. 11—12 Uhr starkes Frösteln, nachher Hitze. 3—4 Uhr starker Frost, Schütteln. Röthung gering. 7 Uhr 40,4. Nachher Schlaf, bloss Nachts durch zwei dünne Stuhlgänge unterbrochen. Es lässt sich bloss die Röthung von Lidern und Wange aber kein rechtes Erysipel nachweisen.

VI. Vom 22. April 1895 an Verwirrung; Temp. von 36,5 bis 37,0 Morgens auf 40,0 Abends ansteigend. Aufstehen, ist rebellisch, Abnahme des Verbandes, weiss nichts von den dagewesenen Besuchen, kannte die Tageszeit,

die Leute nicht mehr. Durchfälle. Ausbreitung der Röthung bis Stirne, Ohr, Wangen, Erysipel; Lidröthe abnehmend.

IX. 25. April 1895. Nachts davongelaufen, in die Kneipe, zum Jassen, auf der Strasse gefallen, davon blaue Flecken. Liegt jetzt elend, ruhig im Bett, aber in starker Benommenheit. Hautwunde weiss, mit schmutzigem Eiter. Temp. bis 39. Puls bis 96. Resp. bis 24. Durst, Durchfall. Röthe nicht zunehmend, eher blasser.

X.—XIII. 26.—28. April. Stetig zunehmende Verschlimmerung; elend; blass und blaue Gesichtsfarbe; angestrengter Athem; Wunde trocken, blutig; Röthe abgeblasst, Zunge stark belegt und trocken. Zusammensinken bei Verlassen des Bettes. Beständige Verwirrung, Reden, Fluchtversuche, „Jassen", Nackenstarre, Nackenschmerz, Gliedersteife, Anschwellung und Schmerz des rechten Knies; Schiefhaltung des Kopfes. Unverständliches Gerede. Sichere Lähmungen nicht festzustellen. Temp. 38—39,2. Puls 102—120. Resp. 28—36. Dünne Stuhle. Rasseln über den Lungen. Nie Erbrechen. Eiweiss gering, kein Zucker, als Formelemente bloss Salze.

XIV. 29. April. Schlummersucht mit delirösen Reden abwechselnd; sehr starker Nackenschmerz bei Bewegung, trotz der Benommenheit. Temp. 38,4, Puls 120, Resp. 54, sehr lebhafte Ein- und Ausathmung. Wunde ordentlich. Erysipel und Röthung an der Wange sehr gering. Etwas Rasseln. Knie sehr stark geschwollen und sehr schmerzhaft. Oedem des Oberschenkels. Zunehmende allgemeine Erschöpfung; keuchendes Athmen; Bild der dem Ende entgegengehenden Meningitis. 6 Uhr Abends plötzlicher Athemstillstand, Tod.

30. April 4 Uhr. Leichenöffnung. Stirnwunde über unversehrtem Knochen, ohne Zusammenhang mit dem Schädelinnern. Dagegen findet sich etwas höher oben innen am Stirnhöcker eine kleine runde, blutunterlaufene Stelle. Kleine Eitereinlagerung im Unterhautgewebe der Kopfschwarte an der Hinterhauptschuppe, ohne äussere Veränderung. Von der erwarteten Meningitis ist durchaus nichts zu finden. Bloss Blutreichthum und mässiges Oedem, offenbar senilen Charakters, der Pia. In allen Richtungen das Gehirn durchaus normal. Starke Vereiterung des rechten Kniegelenkes. Sonst nirgends erwähnungswerthe Veränderungen, selbst die gewöhnlichen Altersphänomene sind auffallend geringgradig vorhanden.

Beim Eintritt des Kranken zeigte der Eiter der Stirnwunde neben den Eiterzellen massenhaft Gram-färbige Staphylokokkenformen mit höchst seltenen Ketten von 4—5 Gliedern. Die Cultur aber ergiebt massenhafte Streptokokken, reichlich Staphylococcus pyogenes albus, spärlich Staphylococcus pyogenes aureus. Der Uebergang von Albus in Aureus ist vielfach nachzuweisen.

Von der Leiche gewonnener Knieeiter besteht aus Eiterzellen mit massenhaften Kugelformen, einzeln, Kaffeebohnen und gedoppelt, mit reichlichen Ketten. Diese sind meistens kurz, selten länger und gebogen und bestehen aus Kugeln oder Kaffeebohnen. Die Kettenbildung ist verhältnissmässig sehr

ausgebildet, offenbar, weil der freie Erguss derselben günstig war. Die Culturen ergaben massenhaft und ganz rein bloss Streptococcus pyogenes.

Unter den inneren Organen sind die Lungen dadurch ausgezeichnet, dass bei ihnen die Leicheneinwanderung des Bacterium coli commune alles beherrscht und deshalb nicht zu ermitteln ist, ob eine Staphylo- oder Streptokokkeneinwanderung daselbst stattgefunden hat. Blut, Leber, Milz, Nieren enthalten ganz rein bloss den Streptococcus pyogenes.

Hatte das Gehirn schon überrascht durch das Fehlen der sicher erwarteten eitrigen Hirnhautentzündung, hatten auch die Deckglasverstreichungen keine Eiterzellen und Bakterien ergeben, so schien zuerst auch noch der in den übrigen Organen rasch aufspriessende Streptococcus hier zu fehlen und es kam auch schliesslich eine so ausserordentlich geringe Anzahl von Colonien zu Tage, dass die Frage aufgeworfen werden musste, ob denn wirklich diese im Stande gewesen seien, ein so hochgradiges meningitisches Krankheitsbild zu erzeugen. Aus den Sylvi'schen Gruben, von der Basis und Convexität, aus Brücke und verlängertem Mark und dem Hirnhöhlenserum waren, mit Verwendung von Pia und Hirn, 70 Röhrchen beschickt worden. Die Gesammtsumme aller Colonien beträgt bloss 21 Stück. Zum Theil entstanden sie bloss am Saume des Condenswassers als Ueberschwemmungscolonien, und besonders aus dem Condenswasser musste auch der Streptokokkencharakter der Wucherungen erkannt werden. Die so ganz vereinzelt wachsenden Colonien hatten nehmlich so grosse Ausdehnung, so stark weissliche Färbung, so starke Erhabenheit der Mitte angenommen, dass man bei der Staphylokokken-Aehnlichkeit der Deckglasverstreichung sie als Staphylococcus albus anzusprechen geneigt war. Die zum Theil riesenhaften Ketten des Condenswassers, die Vertheilung des scheinbaren Albus in Gelatine und Bouillon liessen dann erkennen, dass ganz rein bloss der Streptococcus pyogenes vorlag.

Der Streptococcus aus dem Wundeiter des Lebenden und aus dem Blut der Leiche tödtet Maus und Kaninchen, lässt aber die Meerschweinchen am Leben. In den Thierleichen fand sich wieder rein der Streptococcus.

Von den in der Stirnwunde vorhandenen Streptococcus pyogenes albus und aureus und Streptococcus pyogenes ist bloss der Streptococcus in den Kreislauf gerathen und in alle Organe verschleppt worden. Trotz der Nähe der Wunde am Gehirn ist das Gehirn so spärlich befallen worden, dass im Ganzen in allen Culturröhrchen bloss 21 Colonien aufgingen. Auch die grobanatomische Hirnhauteiterung fehlte. Und doch im Leben das ausgesprochenste Bild der Meningitis, indess ohne Heerderscheinungen. Wir werden von so ausserordentlich geringer Menge der Bakterien aus diese Erscheinungen nicht erklären können. Aber die Annahme, dass die Giftstoffe des Strepto-

coccus Alles verschuldeten, giebt volles Verständniss. Längere Erhaltung des Lebens hätte auch hier eine allgemeine Meningitis suppurativa zu Stande kommen lassen können. Bevor eine solche eintritt, muss also schon eine Schädigung der Hirnsubstanz durch Toxine möglich sein, dass völlig gleiche Symptome wie bei der ausgesprochensten Hirneiterung auftreten und das Leben zum Abschluss bringen — eine Streptokokken-Toxinaemia cerebrospinalis. Das wäre also ein Beitrag zur Aufhellung der so ausserordentlich wechselvollen Erscheinungen, sowohl bei der eitrigen, wie bei der tuberculösen Meningitis, wie bei der Cerebrospinalmeningitis und der Pyosepsis.

In der Eingangs erwähnten Veröffentlichung ist ein Fall mitgetheilt von mehrwöchentlicher Erkrankung eines Kindes unter dem Bilde schwerster Cerebrospinalmeningitis, die doch in Heilung auslief.

In jüngster Zeit kam ein Kind in meine Beobachtung, für dessen sehr bedenkliche eklamptische Anfälle weder besonders hohes Fieber, noch vorausgehende oder folgende Krankheitserscheinungen irgend welcher Art eine Aufklärung ergaben.

In einer Beobachtung von Bulbärlähmung, welche in 5 Tagen tödtlich endete, konnte ich den Pneumococcus Fränkel-Weichselbaum in den Safträumen von Hirnschenkeln, Brücke, Oblongata, Rückenmark, nur bloss diese Pilze ohne alle und jede Entzündungserscheinung oder Nervenentartung nachweisen. (Deutsche Med. Wochenschr. 1897.)

Diese Beobachtungen, zusammen mit den hier ausführlich mitgetheilten Krankengeschichten in eine Reihe gebracht, ergeben, wie mir scheint, die Berechtigung zu folgenden Schlussfolgerungen.

Es giebt Fälle, mit schweren Erscheinungen von Seite des Hirn-Rückenmarks, deren Auffassung am klarsten wird unter der Annahme, dass Pilzgifte die wesentliche Rolle spielen, die man also als eine Gruppe „Toxinaemia cerebrospinalis“ zusammenfassen kann. Durch die Haut, die Luftwege, den Darmkanal, wohl auch die Harnwege und Genitalien, erfolgt die Pilzeinwanderung. Art und Menge der Pilze und Gebiete der Ausbreitung bestimmen die Grade der Erscheinungen.

Vorübergehende eklamptische Anfälle mögen so entstehen.

Schwere, Wochen lang andauernde scheinbare Cerebrospinalmeningitis, welche in Heilung endet, wird begreiflich.

In einem anderen Fall mit vollkommen ähnlichen Erscheinungen, sind grosse pneumonische Heerde durch das Bact. coli commune entstanden; sehr spärliche Hirncolonien und Mangel aller meningitischen Veränderungen lassen aber bloss die Pilzgifte des Coli als Ursache der Hirnstörung annehmen. Einmal haben Streptococcus pyogenes und Staphylococcus albus in 24 Stunden ein Kind getödtet; unter Hyperpyrexie, Convulsionen und Bewusstlosigkeit, ohne dass es irgendwo zu anatomischen Heerden kam.

Das Delirium der Bauchfellentzündung ist, wenn Hirnentzündung fehlt, bloss höchst spärliche Coli- und Staphylokokken-Colonien aus dem Gehirn aufgehen, am besten von den Pilzgiften der massenhaften Colibakterien und Staphylokokken des Bauchfelles abzuleiten.

Bei Pyosepsis durch Streptococcus pyogenes ist das meningitische Krankheitsbild, bei ganz vereinzelten Streptocolonien und Mangel der Entzündung im Gehirn wohl auch nur aus Toxinewirkung zu erklären.

Hier war allenthalben die Pilzmenge im Gehirne eine höchst geringe. Wenn aber reichlichste Pilzstränge von Pneumococcus Fränkel-Weichselbaum ein ganzes System von Spalträumen in Pons und Oblongata ausfüllen, wenn ohne Fieber, Bewusstseinsstörung oder Hirnentzündung unter zunehmender Lähmung von Gliedern, Sprache, Athem und Herzbewegung in der kürzesten Zeit der Tod erfolgt, so scheint auch nur eine an Ort und Stelle entstandene Toxinwirkung vorzuliegen, um so mehr, da sechs Jahre früher, bei derselben Kranken ein gleicher Anfall in Heilung auslief.

So hätten wir zwei Gruppen, im Hirnrückenmark selbst vor sich gehende Toxinbildung, und von ferne, z. B. den Lungen, dem Bauchfell, hergeführte Pilzgifte. Im letzteren Falle sind ausserordentlich spärliche Pilzcolonien des Gehirns gewissermaassen nur die Verräther der Toxine.

Sie können aber auch die Vorläufer später folgender Pilzschaaren sein. Sind aus den Vorläufern gewuchert, oder aus der massenhaften Einwanderung herstammend die Bakterien in Menge vorhanden, so stellen sich auch die Abwehrerscheinungen

im Grossen ein, Entzündung, Eiterung, und Untergang der Nervenzellen. Die Symptome auf das Eine oder das Andere zu vertheilen, ist für jeden Fall eine besondere Aufgabe.

Toxinämie und Meningitis können direct in einander übergehen. Und je nach der Einbruchstelle mag oben oder unten an der cerebrospinalen Axe das krankhafte Bakterienspiel beginnen, bald sehr beschränkt bleiben, bald grösste Ausdehnung erreichen. Gelegentlich mag eine Einwanderung erst sehr spät Folgen haben.

Was hier als thatsächliches Material beigebracht ist, macht sonst unbegriffene Fälle von Eklampsie, acutem Delirium, Hyperpyrexie, raschem Tod, einzelne Lähmungsformen, begreiflich; bakteriologische Durchforschung wird sonder Zweifel künftig derartige Vorkommnisse völlig klarstellen; natürlich auch durch chemischen Nachweis der Giftstoffe. Und als Gruppen, die allerdings in einander übergehen, sind festzuhalten: Toxinaemia cerebrospinalis; Mycosis cerebrospinalis non inflammatoria, eine eigenthümliche Form derselben die Saftraum-Mykose; Mycosis cerebrospinalis inflammatoria; bei dieser sind alle Grade von seröser bis stärkster fibrinös-eitriger Ausscheidung möglich. Angioneurotische Oedeme und ähnliche Vorgänge durch chemische Gifte des Stoffwechsels würden eine andere Hauptgruppe darstellen.

V.

Beitrag zur pathologischen Anatomie der Malpighi'schen Körperchen der Niere.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.)

Von Dr. Arthur Böhm.

(Mit 6 Textabbildungen.)

Die so häufige Mitbetheiligung der Malpighi'schen Körperchen bei den entzündlichen Prozessen des Nierenparenchyms und Interstitiums steht seit den Mittheilungen von Klebs[8], Langhans[14], Ribbert[17 u. 18] u. A. ausser Zweifel, dagegen ist eine Einigung über speciellere Fragen der dabei spielenden pathologischen Veränderungen bislang noch nicht erzielt.

Insbesondere in der Frage der Verödung der Glomeruli stehen sich zwei Ansichten gegenüber. Das Urtheil der einen Gruppe von Autoren [Langhans, Nauwerck[15], Friedländer[4 u. 5], Grauer (cit. nach Hansemann[6]), Litten[13]] geht im Wesentlichen dahin, dass die Gründe für die Verödung in einer Anschwellung des Endothelrohres, einer Proliferation der Endothelzellen und einer Verstopfung des Capillarlumens mit protoplasmatischem Material zu suchen seien. Diese Anschauung wurde insbesondere bekämpft von Ribbert und Hansemann, welche die Existenz eines sogenannten Endothelrohres und Wucherungsprozesse an demselben in Abrede stellen.

Dem gegenüber wurde von einer Reihe anderer Autoren eine Proliferation des Kapsel- und Glomerulusepithels mit oder ohne gleichzeitiger Neubildung von Bindegewebsfasern für die Verödung des Gefässknäuels verantwortlich gemacht [„thrombosirende“ und desquamative, bezw. proliferirende Form der Glomerulo-Nephritis (v. Kahlden[9])].

Wir sehen von ersterer, der „thrombosirenden“ Form, die ausschliesslich für acut verlaufende Prozesse (Scharlach-Nephritis) beschrieben wurde, und deren Vorkommen, wie oben er-

wähnt, überdies nicht unbestritten geblieben ist, ab und wenden uns an der Hand zweier Fälle chronischer Nephritis der Betrachtung der proliferirenden Vorgänge, speciell der Bindegewebswucherungen am Malpighi'schen Körperchen zu.

Fall 1.

Klinische Diagnose: Nephritis parenchymatosa chronica, Herzhypertrophie, Insuffic. valv. mitr.

Pat., 19 Jahre alt, bemerkt seit 1½ Monaten starke ödematöse Schwellung am ganzen Körper, leidet seit dieser Zeit an Kopfschmerzen, Schmerzen im Kreuz, die nach beiden Seiten hin ausstrahlen, Uebelkeiten, Brechreiz. Vor 14 und vor 6 Jahren will Pat. „Wassersucht“ gehabt haben. Sonstige Erkrankungen werden in Abrede gestellt. Die Untersuchung ergab: Ziemlich kräftig gebautes, mittelgrosses Individuum von blasser Hautfarbe. Extremitäten und Gesicht ödematös geschwollen. Schleimhäute gehörig. Herz in allen Durchmessern vergrössert; Spitzenstoss ein Finger breit ausserhalb der Mammillarlinie, Herzgrenze nach rechts Mitte des Sternums. Systolisches Geräusch an der Herzspitze. Harnmenge 500 ccm; specifisches Gewicht 1014; Eiweiss 6,5 pro mille; im Harn viele hyaline, Epithel-, Blut- und granulirte Cylinder, zahlreiche weisse Blutkörperchen, etwas weniger rothe. Im weiteren Verlaufe blieb nun die Harnmenge dauernd subnormal im Mittel auf etwa 600 ccm, das specifische Gewicht trotz der verminderten Harnflüssigkeit dauernd unter dem Mittel (1010—1014, durchschnittlich 1011). Die Eiweissmenge im Harn schwankte zwischen 2,8 und 8 pro mille und betrug im Mittel 5,5 pro mille. Weiterhin stellte sich Erbrechen ein, ausserdem eine Pleuritis dextra, Diarrhöen, rasch zunehmendes Anasarca, Athemnoth, schwere urämische Erscheinungen, endlich eine doppelseitige Pneumonie. Etwa 1 Monat nach Aufnahme in's Krankenhaus erfolgte der Exitus lethalis.

Die Section (Sections-Journal No. 602, 1894) ergab: Grosse weisse Niere, Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel, ausgedehnte, confluirende Pneumonie beider Lungen, Pleuritis sero-fibrinosa dextra, Hydrothorax, Hydropericard, Ascites, Anasarca.

Makroskopischer Befund an den Nieren: Beide stark vergrössert, die rechte etwas stärker als die linke, die Fettkapsel mässig entwickelt, Capsula fibrosa leicht abziehbar. Die Oberfläche glatt, im Ganzen von leicht grauer Farbe. Stellenweise treten die stärker gefüllten Venensterne deutlicher hervor. Ausserdem finden sich auf der Oberfläche etwas getrübte mattgelbe Flecken. Schnittfläche (Durchmesser rechts 12,5, bezw. 7,0, links 11,5, bezw. 6,0) im Ganzen von graurother, verwaschener Farbe. Die Rinde lässt die normale Zeichnung kaum mehr erkennen. In derselben

theilweise kleine, circumscripte, theilweise etwas grössere, fleckige Partien; Markstrahlen in Form wässeriger Streifen hervortretend. Dazwischen einzelne, leicht röthlich verfärbte Theile. Rinde leicht vorquellend. Markkegel an den Rändern mässig stark geröthet, papilläre Zone der Marksubstanz blass. Mark und Rinde stark feucht glänzend. Gefässe auf der Schnittfläche nicht klaffend und nicht besonders stark hervortretend.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt eine ziemlich beträchtliche fettige Degeneration der Harnkanälchenepithelien. In den Tubulis hyaline und Epithelcylinder, des weiteren Gerinnungsmassen, weisse und rothe Blutkörperchen. Zwischen den Harnkanälchen das bindegewebige Interstitium verbreitert ohne Rundzellen-Infiltration. Die Hauptveränderungen betrafen die Malpighi'schen Körperchen, von denen nicht wenige theils in fibröser Umwandlung begriffen, theils völlig fibrös degenerirt waren.

Sehr vortheilhaft zur Darstellung dieser bindegewebigen Elemente erwies sich eine jüngst von Ribbert[19] angegebene Modification von Mallory's Neurogliafärbung. Mit Cochenille vorgefärbte, möglichst dünne (3 μ) Schnitte kommen auf einige Secunden bis zu einer halben Minute in 10procentige Phosphormolybdänsäure, dann nach gründlichem Abspülen in Wasser auf 3—5 Minuten in die Farblösung, bestehend aus 10 Theilen 10procentiger Phosphormolybdänsäure, 1,75 pCt. Hämatoxylin, 200 ccm Wasser und 5 pCt. krystallisirter Carbolsäure. Auf diese Weise erhält man eine prägnante Tinction der bindegewebigen Elemente. Als Fixationsmittel hatten Anwendung gefunden Alkohol und Zenker'sche Flüssigkeit.

Man findet nun in dieser Niere neben völlig normalen Malpighi'schen Körperchen sämmtliche Uebergänge von einer eben beginnenden Glomerulonephritis bis zur gänzlichen Verödung des Gefässknäuels.

An intacten Gefässschlingen schien bisweilen das Capillarlumen erweitert und der ganze Glomerulus demgemäss vergrössert zu sein. Dies, wie auch eine oft wahrnehmbare pralle Füllung und Erweiterung benachbarter Capillaren wäre vielleicht darauf zurückzuführen, dass nach Verödung angrenzender Glomeruli der Blutdruck in den noch erhaltenen anstiege, was dann eine etwas erhöhte Spannung der Capillarwände zur Folge hätte. Doch ist eine sichere Entscheidung hierüber begreiflicherweise sehr schwierig.

An einer grossen Anzahl Malpighi'scher Körperchen finden sich indess greifbarere Veränderungen. An einem Theile derselben

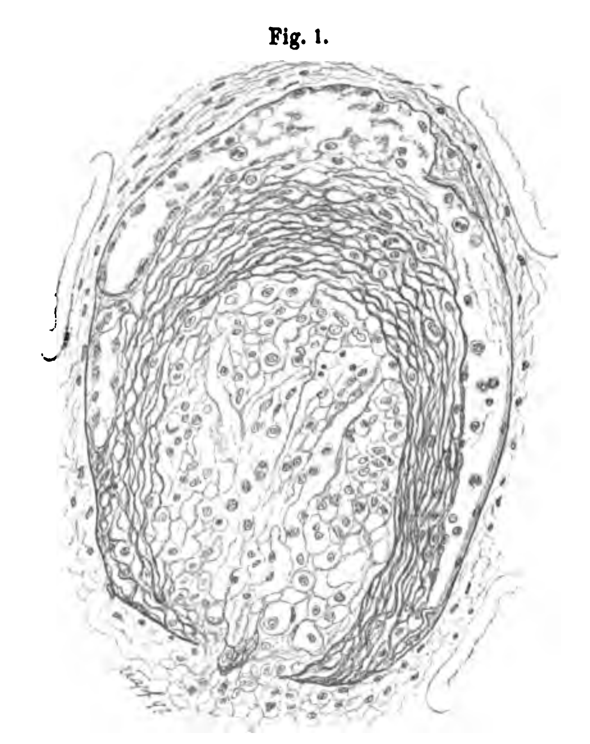
lassen sich die für die acute Glomerulonephritis charakteristischen, besonders eingehend von Ribbert und Hansemann studirten Befunde erheben: anscheinend Schwellung und Trübung der Kapsel- und Glomerulusepithelien mit Desquamation derselben in die eiweisshaltige Flüssigkeit des Kapselraumes, Ansammlung in diesem unter Bildung eines auf dem Querschnitte halbmondförmigen, den Glomerulus auf polaren, d. h. den Hilus des Malpighi'schen Körperchens und etwa die Gegend des abführenden Tubulus contortus treffenden Schnitten excentrisch umgebenden Ringes; zwischen den Epithelien einzelne Leukocyten. Ein Zugrundegehen des Glomerulus durch Verstopfung der Gefässschlingen, entsprechend den Schilderungen von Langhans, Nauwerck, Friedländer u. A., fand sich an keinem der Malpighi'schen Körperchen. Thrombotische Capillarverstopfungen fanden sich nur an solchen Glomerulis, welche gleichzeitig die unten näher zu beschreibenden, im Kapselraum proliferirten Bindegewebsfasern und eine totale Verödung des Gefässknäuels erkennen liessen. Hervorzuheben ist ferner, dass durch eine blosse Anhäufung desquamirter epithelialer Zellen im Kapselraume ohne gleichzeitige Bindegewebswucherung nie Compressionserscheinungen am Glomerulus zu Tage traten.

Was nun die Bindegewebswucherungen an den Malpighi'schen Körperchen anlangt, so haben wir zunächst das pericapsuläre Bindegewebe in's Auge zu fassen. Von Litten[12] wurde an einer postscarlatinösen Nephritis eine starke Wucherung des das Malpighi'sche Körperchen umgebenden Bindegewebes beschrieben und hervorgehoben, dsss dieses hyperplastische Bindegewebe den Glomerulus an vielen Stellen zur Verödung gebracht habe. Wir fanden in unserem Falle das pericapsuläre Gewebe durchweg bestehend aus feinsten Bindegewebsfasern, ohne dass dasselbe jemals stärker entwickelt gewesen wäre, wie das intertubuläre Gewebe. Wir nehmen aus unten zu erörternden Gründen an, dass das extracapsuläre, hyperplastische Gewebe in dem oben citirten Falle Litten's den von uns zu beschreibenden, intracapsulär proliferirten Bindegewebsfasern entspricht.

Als deren hauptsächlichste Entwickelungsstätte haben wir den Kapselraum zu betrachten (Fig. 1—6). Die Bindegewebszüge umgreifen auf polaren Schnitten (s. o.), den Glomerulus

in Form eines Halbmondes, so zwar dass dessen beide zugespitzte Enden der Hilusregion entsprechen; auf äquatorialen Schnitten umgreifen diese Bindegewebsfasern concentrisch den

Fig. 1.



Bindegewebige Metamorphose eines Malpighi'schen Körperchens (polarer Schnitt). — Das pericapsuläre Bindegewebe mässig stark entwickelt. Ausgedehnte intracapsuläre Bindegewebswucherung. Die Kapsel der Hilusregion entsprechend verdickt, nach oben hin verdünnt und collabirt (feine Schlängelung). Von derselben aus lassen sich einzelne Fortsätze in den Kapselraum hinein verfolgen. Zwischen Glomerulus und intracapsulärem Gewebe kein freier Kapselraum mehr nachzuweisen. Glomerulus in beginnender Verödung. Epithelien zum Theil desquamirt, zum Theil in Desquamation begriffen. — Schnittdicke 3 μ. Zeiss E, Oc. 2.

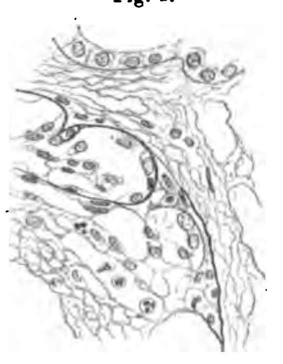
Gefässknäuel. Was im Uebrigen die Verbreitung der Fasern anlangt, so finden sich dieselben entweder als dünne Fädchen zwischen Kapsel und Glomerulus (Fig. 2 und 3) in mehr oder weniger gleichmässiger Vertheilung mit nur geringer Verdichtung

der nach innen zu gelegenen, oder der Halbmond setzt sich aus zwei vollkommen verschiedenen Zonen zusammen, von denen die äussere die eben geschilderte Struktur besitzt, während die dem Glomerulus angrenzende, sehr stark verdickte Fasern aufweist (etwa wie Fig. 1). In engster Correlation hiezu steht die Grösse des noch erhaltenen Kapselraumes und die Beschaffenheit der Gefässschlingen. Im ersteren Falle nehmlich, wenn eine mehr gleichmässige Vertheilung der faserigen Elemente statthat, findet sich meist noch ein wohlerhaltener Kapselraum ohne Compressionserscheinungen am Glomerulus, im letzteren Falle dagegen, bei starker Verdickung der nach innen gelegenen Fasermassen, ist der freie Kapselraum völlig verschwunden, und die dem Glomerulus benachbarten Bindegewebsfasern sind mit den Gefässschlingen so innig verbunden, dass nicht selten der Eindruck einer vollkommenen Verlöthung zu Stande kommt. Bringt man beide Formen zu einander in Beziehung, so muss man letztere als ein weiter vorgeschrittenes Stadium betrachten, als eine beginnende Retraction des intracapsulären Bindegewebes gegen den Hilus hin (Fig. 1, 4, 5 und 6). Nicht selten sieht man von dem dem Glomerulus angrenzenden Rande der Bindegewebsneubildung aus keilförmige Fortsätze zwischen die einzelnen Läppchen des Gefässknäuels hinein vordringen, auf deren Bedeutung wir unten zurückkommen werden. An Kernen finden sich im Kapselraume theils grosse, chromatinarme, bläschenförmig gestaltete von epithelialem Charakter, Granulationszellen angehörig (s. u. S. 60), des weiteren nicht sehr zahlreiche fragmentirte Kerne und endlich lange, spindelförmige, dunkel tingirte Bindegewebskerne; zwischen erst- und letztgenannten existiren zahlreiche Uebergangsformen. Die eben skizzirten intracapsulären Bindegewebsfasern verdichten sich oft in auffälliger Weise gegen den Hilus hin (Fig. 4) und scheinen sich in den dem Hilus gegenüber gelegenen Partien aufzufasern. Man erhält demgemäss auf polaren Schnitten durchaus den Eindruck, als ob der ganze Wucherungsprozess von der Umschlagstelle der Kapsel auf den Glomerulus seinen Ursprung nehme. Dass dem in der That jedoch nicht so ist, werden wir ebenfalls unten zu erörtern haben.

Bemerkenswerth in der Frage der Ursprungsstätte der neu-

gebildeten Fasermassen erscheint das Verhalten der Bowmann'schen Kapsel. Diese zeigt meist, insbesondere in der Nähe des Hilus, eine oft beschriebene, beträchtliche Verdickung, die sich jedoch gewöhnlich gegen den anderen Pol hin verliert und zwar in einer Weise, dass es bisweilen ganz unmöglich wird, sie längs ihrer ganzen Circumferenz zu verfolgen (Fig. 5 und 6). Weiterhin lässt sie nicht selten bei starker intracapsulärer Bindegewebsentwickelung, vielleicht bedingt durch das Fehlen des von innen her wirkenden Secretionsdruckes, vielleicht durch eine in einer anderen Schnittebene gelegenen Kapselruptur, eine deutliche Schlängelung erkennen (angedeutet in Fig. 1). Neben solchen Vorbuchtungen der Kapsel in den Kapselraum hinein (vergl. auch Fig. 2 oben) findet man an derselben noch andere, eigen-

Fig. 2.



Auffaserung an der Kapsel. — Nach aussen von der Kapsel geringgradige pericapsuläre Wucherung. Oben zeigt die Kapsel eine Vorbuchtung nach innen (beginnender Collaps), weiter unten findet sich ein weit in den Kapselraum hinein verfolgbarer Ausläufer der Kapsel. Die Kapsel an dieser Stelle jedoch nicht unterbrochen. — Schnittdicke 3 μ. Zeiss Apochromat. 2 mm.

Fig. 3.



Kapselruptur. — Nach aussen geringgradige pericapsuläre Wucherung. Durch die Rupturstelle dringt Granulationsgewebe in den Kapselraum hinein vor, sich hier in feine Bindegewebsfasern umwandelnd. — Schnittdicke 3 μ. Apochromat. 2 mm.

artige Veränderungen. Man beobachtet nehmlich an zahlreichen Stellen (Fig. 1, 2 und 3) von der Kapsel ausgehende, meist bogenförmig in den Kapselraum vordringende Fasern, die ent-

weder ohne Communication nach kürzerem oder längerem Verlaufe aus der Schnittebene verschwinden und sich in dem intracapsulären Gewebe verlieren. Von der Stelle ab, wo solche Zweige von der Kapsel abgegeben werden, kann letztere in ihrem weiteren Verlaufe, wenn auch stark verdünnt, so doch ohne Unterbrechung verfolgt werden, wobei sie in einiger Entfernung vielfach wieder ihre normale Stärke erlangt (Fig. 2). Diese Befunde machen durchaus den Eindruck, als ob eine Art Auffaserung der Bowmann'schen Kapsel vorliege. Und thatsächlich möchten wir auch an einer solchen Annahme wenigstens zum Theile festhalten. Es ist vielleicht schwer, sich vorzustellen, wie von der Kapsel, welche doch eine geschlossene Kugelfläche von anscheinend homogener Beschaffenheit darstellt, sich Fasern abspalten sollten. Man müsste eher erwarten, dass, wenn die Kapsel Spaltungen erleidet, nicht Fasern, sondern Platten sich bildeten, welch' letztere aber nie, auch nicht auf Serienschnitten, nachweisbar waren. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass die Kapsel nach den Untersuchungen Mall's*) doch im Grunde eine faserig-netzförmige Struktur besitzt. Mall äussert sich über die Bowmann'sche Kapsel folgendermaassen: „Sie ist aus reticulirten Fibrillen gebildet. Wo die Fibrillen sehr dicht liegen, hat es in der That den Anschein, als ob die Kapsel homogen wäre. An feuchten Schnitten braucht man aber nur auf das Deckglas zu drücken, um die Kapsel zu spalten und die einzelnen Fibrillen sichtbar zu machen." Demnach ist es jedenfalls möglich, dass von der Kapsel zarte Bindegewebsfibrillen sich abspalten, wofür unsere Befunde entschieden sprechen. Es erscheint uns dies um so wahrscheinlicher, als die Verdickung der Kapsel wohl zum grössten Theile durch Anlagerung pericapsulären Bindegewebes entstanden ist, und somit, wenn eine Auffaserung oder Läsion der innersten, der ursprünglichen Kapsel entsprechenden Lage einmal gegeben ist, eine Auffaserung des übrigen ohne weitere Schwierigkeiten angenommen werden kann.

Es kommen durch diese Spaltungen localisirte Kapselverdünnungen zu Stande, die möglicherweise einem Prozesse den Weg bahnen, der bisweilen zur Beobachtung gelangt, nehmlich einer

*) Mall, Das reticulirte Gewebe u. s. w. Leipzig 1891. S. 333ff.

völligen Continuitätstrennung der Membran. Fig. 3 stellt eine solche Kapselruptur dar. Das obere Ende ist stark retrahirt und kolbig verdickt, das untere verläuft in den Kapselraum hinein. An demselben Malpighi'schen Körperchen (Fig. 3) findet sich (oben links) der gleiche Prozess anscheinend im Entstehen begriffen, in Form von durch Zweigabgabe bedingter Kapselverdünnung. In einer so entstandenen Spalte dringen zahlreiche Bindegewebsfasern und Granulationszellen aus der Umgebung in den Kapselraum hinein vor. Haben solche Veränderungen der Kapsel eine grössere Ausdehnung erlangt, so gelingt es bisweilen auf weitere Strecken hin nicht mehr, eine Kapsel zu erkennen; intra- und pericapsuläres Bindegewebe gehen alsdann völlig in einander auf (Fig. 5 und 6), und die ursprüngliche Begrenzung des Malpighi'schen Körperchens ist nur noch dadurch festzustellen, dass das intracapsuläre Bindegewebe dem pericapsulären gegenüber eine etwas stärkere Entwickelung und innigere Durchflechtung erkennen lässt. Die in den Kapselraum hineingelangten Granulationszellen erfahren Veränderungen derart, dass ihr Plasmaleib sich bedeutend verlängert, die Kerne eine mehr spindelförmige Gestalt annehmen, um sich allmählich in ächte Bindegewebskerne zu verwandeln.

In diesen Befunden haben wir zugleich eine Ursprungsstätte des intracapsulär neugebildeten Bindegewebes erkannt. Denn es kann nach obigen Befunden keinem Zweifel unterliegen, dass eine Einwucherung pericapsulären Gewebes in den Kapselraum hinein stattfindet. Indess möchten wir diesen Proliferationsprozess nicht als den obwaltenden bezeichnen, sondern vielmehr als den Hauptausgangspunkt der Bindegewebswucherung den Stiel des Glomerulus betrachten. Auch darauf möchten wir hinweisen, dass nicht alle im Kapselraume sich findenden Zellen als Granulationszellen anzusprechen sind. Denn auch in weiter vorgeschrittenen Stadien von Glomerulonephritis, in denen bereits Bindegewebswucherungen im Kapselraume Platz gegriffen haben, kann man bisweilen noch eine Desquamation des Glomerulus- und Kapselepithels erkennen, so dass eine geringe Anzahl der im Kapselraume sich findenden Kerne wohl epithelialer Herkunft sein dürfte.

Was nun den Hilus als Ausgangspunkt der Bindegewebswucherung anlangt, so wäre hier zunächst die schon oben aus-

gesprochene Annahme zu berücksichtigen, der zufolge das gesammte neugebildete Bindegewebe von der Kapsel und zwar der winkeligen Uebergangsstelle auf den Glomerulus abzuleiten wäre. Dafür spräche die sehr oft wahrnehmbare, auffällige Ver-

Fig. 4.



Polarer Schnitt durch die Hilusregion eines Malpighi'schen Körperchens. Gegen den Hilus hin convergirende Bindegewebsfasern. Die Kapsel sehr stark verdickt. Vas afferens auf dem Querschnitt. Vom Gefässe ziehen einzelne längsgetroffene Fasern zum Kapselraume. Schnittdicke 3 μ. Apochrom. 2 mm. Ocular 4.

dickung und Verdichtung der intracapsulären Bindegewebsfasern in der Hilusregion (Fig. 1, 4, 5 und 6). Unsere erste Vermuthung ging demgemäss dahin, dass es sich hier ebenfalls um eine Auffaserung der Kapsel handle. Dies erschien uns indess späterhin unwahrscheinlich, weil man eine so reiche Anzahl von Bindegewebsfasern doch unmöglich alle von der Kapsel ableiten konnte, die oft nicht dicker ist als ein einziger derartiger Bindegewebsstrang. Wir müssen demnach daran denken, die gewucherten Fasern vom Stiele des Glomerulus selbst, in specie von der Adventitia des Vas afferens und dem letzteres umgebenden Bindegewebe abzuleiten. Es gelang auch, dafür bestimmte Anhaltspunkte zu gewinnen, unter anderen durch den Nachweis von Fasern, die, wie auf Fig. 4, auf der das Vas afferens quer getroffen ist, schräg vom Gefässe zur winkeligen Umschlagsstelle der Kapsel hinziehen und sich direct in das intracapsuläre Gewebe fortsetzen.

Weitere Befunde sprechen zwingender für den Ursprung des überwiegenden Theiles der gewucherten Fasern vom Stiele des Glomerulus. Auf segmentalen, parallel zu polaren, gelegten

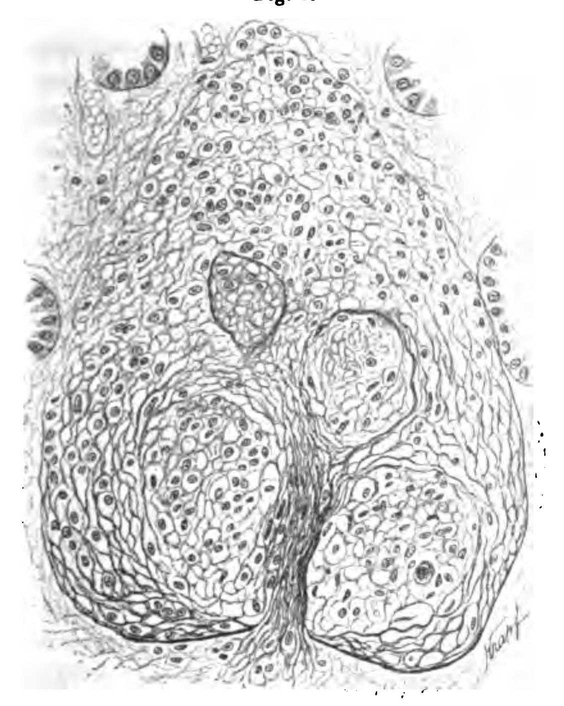
Schnitten findet man nicht selten folgende Eigenthümlichkeiten (Fig. 5). Die Kapsel entsprechend der Eintrittsstelle der Gefässe stark verdickt, reichliche Entwickelung dicker Bindegewebszüge in der Hilusregion des Kapselraumes, nach oben hin an Stärke abnehmend. Neben diesen bekannten Veränderungen findet sich noch ein dicker Bindegewebsbalken, der zwischen zwei Läppchen des Glomerulus nach oben emporsteigt. Derselbe zeigt keine Communication mit der Kapsel (auch auf Serienschnitten findet sich kein Zusammenhang mit letzterer) kann also nicht von der

Fig. 5.



Segmentaler Schnitt durch ein in bindegewebiger Verödung begriffenes Malpighi'sches Körperchen. — Kapsel in der Hilusregion stark verdickt, die Gefässschlingen allseitig von Bindegewebe umwachsen, zum Theil in Verödung begriffen, zum Theil völlig verödet (oben). Die Bindegewebsfasern verlieren von unten nach oben an Mächtigkeit. In der Hilusregion senkrecht zwischen zwei Läppchen des Glomerulus aufsteigende Bindegewebszüge. Eine scharfe Grenze zwischen intra- und extracapsulärem Gewebe ist nach oben hin nicht zu ziehen. — Schnittdicke 3 μ. Zeiss E. Oc. 2.

Fig. 6.



Dasselbe Malpighi'sche Körperchen auf einem polaren Schnitte. — Der zwischen dem Glomerulus aufsteigende Bindegewebsbalken in den Hilus hinein verfolgbar. — Schnittdicke 3 μ. Zeiss E. Oc. 2.

Kapsel seinen Ursprung nehmen. Man findet derartige Züge auf polaren Schnitten, sofern das Vas afferens in grösserer Ausdehnung getroffen ist, entweder gar nicht oder nur eben angedeutet (Fig. 1). Auf solchen Schnitten gelangen nur die der Peripherie des Glomerulus entsprechenden Faserzüge zur Beobachtung und zwar in Form der oben erwähnten, keilförmigen Fortsätze des intracapsulären Gewebes zwischen die Gefässschlingen hinein. Ist indess der Hilus ohne die Gefässe, also tangential getroffen (Fig. 6), dann sieht man, dass die fraglichen Bindegewebszüge von ihm ihren Ursprung nehmen. Nachdem also der Anfangstheil (Hilusregion) dieser Balken bisweilen auf polaren, nicht aber auf segmentalen, ihre Fortsetzung indess

meist nur auf diesen zur Beobachtung gelangt, wird man nicht fehlgehen, die Ursprungsstätte auch dieser Fasern in den Stiel des Glomerulus zu verlegen. Das Studium von Serienschnitten bestätigt unsere Annahme durchaus. Es dringen demnach nach unserer Vorstellung diese Faserzüge zwischen den Gefässschlingen hindurch gegen den Kapselraum hin vor, gelangen in diesem zu mächtiger Entwickelung und werden, so lange der von innen her wirkende Secretionsdruck noch erhalten ist, an die Kapsel angelagert. Mit letzterer gehen sie in der Hilusregion eine so innige Verlöthung ein, dass sie, wie oben erwähnt, in nicht seltenen Fällen von dieser zu entspringen scheinen. Es kommt dieser Schilderung gemäss eine allseitige Umwachsung der Gefässschlingen zu Stande. Betheiligt sind dabei in manchen Fällen jedenfalls auch die oben skizzirten, direct von den Gefässen zur Kapselumschlagstelle verlaufenden Fasern (Fig. 4).

Ueber die fibröse Entartung des Malpighi'schen Körperchens finden sich in der Literatur zahlreiche Angaben.

Klebs beschreibt eine Anfüllung des Kapselraumes mit kleinen, eckigen Kernen und eine Zellwucherung im Glomerulus, die er aus einer Proliferation des im Glomerulus nach damaligen Anschauungen normalerweise vorhandenen Bindegewebes ableitet. Seinen Anschauungen schlossen sich mit geringfügigen Modificationen Klein[10], Waller[22] und Greenfield (citirt nach Fischl[8]) an. Waller glaubt jedoch, dass das interstitielle Gewebe des Glomerulus nicht die einzige Quelle der Bindegewebswucherung sei, sondern dass auch aus den im Kapselraume angesammelten Leukocyten Bindegewebe hervorgehen könne. Die Klebs'sche Annahme fällt mit der von mehreren Autoren, insbesondere von Ribbert, erwiesenen Thatsache, die gegenwärtig keinem Zweifel mehr begegnet, dass im normalen Glomerulus ein Bindegewebsgerüst nicht vorhanden ist. Die Provenienz des neugebildeten Bindegewebes aus Leukocyten, wie sie von Waller und später auch von Obrzut[16] angenommen wurde, bedarf wohl kaum der Widerlegung.

Kiener und Kelsch[7] beschrieben eine in den Capillarwandungen selbst entstandene Zellwucherung und sind der Ansicht, dass die Capillarwand unter dem Einfluss der Entzündung wieder einen embryonalen Strukturcharakter annehme. Diesen

Anschauungen nahe steht die Beschreibung Cornil's und Brault's[1] von einer Proliferation einer normalerweise vorhandenen „couche perivasculaire“, wodurch eine Compression des Glomerulus zu Stande kommen solle.

Die bisher aufgeführten Angaben über interstitielle Zell-, bezw. Bindegewebswucherungen im Gefässknäuel selbst entsprechen möglicherweise den von uns beschriebenen und in Fig. 5 und 6 skizzirten Bindegewebsfasern, die dem Stiele des Malpighi'schen Körperchens entstammen und bei ihrem Vordringen gegen den Kapselraum hin im Glomerulus sich verbreiten.

Am nächsten stehen unsere Angaben denen Ribbert's, der neben einer Verbreiterung des Glomerulusstieles und einer daselbst vor sich gehenden Kernwucherung eine Compression des Stieles mit nachfolgendem Collaps des Glomerulus beobachtete. Neben dieser circulär wirkenden Compression zieht sich nach Ribbert das Bindegewebe auch noch dem Längsverlaufe der Gefässe entsprechend zusammen. „Die Schrumpfung des Bindegewebes vom Hilus des Glomerulus aus ist das wichtigste Moment zur Verödung desselben. Die Verschmelzung von Capillarknäuel und Kapsel in ganzer Ausdehnung geht ebenfalls vom Stiel aus. In dem Winkel, den der Glomerulus mit seiner Kapsel bildet, schreitet der Vereinigungsprozess immer weiter fort, ganz ähnlich wie auch bei Pleuritis die Verwachsung beider Blätter gern von den Winkelstellen aus erfolgt.“

Litten fasst die circumcapsuläre Bindegewebswucherung als deletäres Moment für die Verödung des Malpighi'schen Körperchens auf. Wir zweifeln indess nicht daran, dass es sich auch in dem Falle Litten's, wie in dem unserigen, um intracapsuläre Wucherungsprozesse gehandelt habe. Schon der Einwand Ribbert's, dass „grosse cubische Kerne von zweifellos epithelialem Charakter“, wie sie Litten beschrieb, nicht im pericapsulären Gewebe vorkommen könnten, ist gewichtig. Indess könnte es sich immerhin um Granulationszellen handeln. Aber ein Vergleich von Litten's Schilderung des pericapsulären mit unserer des intracapsulären Bindegewebes — Topographie auf polaren und äquatorialen Schnitten, Beziehungen der fibrösen Massen zum Glomerulus, keilförmige Fortsätze zwischen die Gefässschlingen hinein — ergiebt eine völlige Uebereinstimmung.

Ein Irrthum unsererseits dürfte bei dem scharfen Hervortreten der Kapsel bei der von uns angewandten Färbung auszuschliessen sein (vergl. Fig. 1, 2, 3 und 4).

Nach Thoma[20] setzt sich die bindegewebige Metamorphose der Malpighi'schen Körperchen zusammen aus einer bindegewebigen Verdichtung und Umformung der Gefässschlingen und aus Bindegewebswucherungen in der Kapsel und in dem von ihr umschlossenen Hohlraume. Je nachdem nun die bindegewebige Umwandlung von den Gefässschlingen des Glomerulus oder von der Kapsel ihren Ausgangspunkt nimmt, kann man nach Thoma zwei, in ihrem endgültigen Ergebniss von einander verschiedene Formen unterscheiden.

Weitere Angaben über intracapsuläre Bindegewebsfasern finden sich noch bei Leyden[11], Crooke[3] und Fischl[2]. Leyden spricht von einer „derb-streifigen Schicht" zwischen Kapsel und Glomerulus, ohne sich allerdings für deren bindegewebige Natur zu entscheiden. Crooke beobachtete mehrfach eine hyalin-fibröse Umwandlung von Malpighi'schen Körperchen. Fischl wagt keine bestimmten Angaben über den Ursprung der intracapsulär zur Entwickelung gelangenden Fasermassen.

Bei mehreren Autoren endlich finden wir Angaben dahingehend, dass die Bindegewebsfasern aus den Kapsel-, bezw. Glomerulusepithelien hervorgegangen seien, dass also bei den fraglichen Prozessen eine Metaplasie statthabe. So bei Ziegler[22], der später[21] indess selbst nicht mehr an dieser Annahme festhält, des weiteren auch bei Greenfield. Noch in neuester Zeit wurde diese Anschauung von v. Recklinghausen[21] festgehalten. Auf theoretische Erwägungen über die Möglichkeit einer derartigen Metaplasie von Epithel zu Bindegewebe, wofür neuerdings auf einem anderen Gebiet (Epithelien der äusseren Haut bei der Bildung der Naevi) auch Unna und Kromayer (Dermatologische Zeitschr. Bd. III. 1896) eingetreten sind, soll hier nicht eingegangen werden. Wir wollen bloss in Bezug auf die im beschriebenen und ebenso im folgenden Falle zu erhebenden Befunde bemerken, dass keinerlei zwingende Gründe bestehen, das im Kapselraume vorhandene Bindegewebe von Epithelien herzuleiten. Wir wüssten keine Merkmale anzugeben, durch welche man die ebenfalls mehrfach in Wucherung gerathenen Epithelien mit Sicherheit von den im

Kapselraume vorhandenen jungen Bindegewebszellen, den Granulationszellen, unterscheiden könnte; andererseits aber erklärt sich das Vorkommen jungen Bindegewebes im Kapselraum genügend durch die nicht selten nachweisbare Perforation der Kapsel und das Hineinwuchern pericapsulären Bindegewebes in den Kapselraum, ferner durch die vom Hilus ausgehenden, den Glomerulus seitlich umwachsenden Wucherungen, zum Theil vielleicht auch durch Abspaltung von lamellösen oder faserigen Gebilden von der Bowmann'schen Kapsel selbst. Und worauf wir besonderen Werth legen möchten, man erkennt mit der Mallory-Ribbert'schen Färbung so deutlich zahlreiche Bindegewebsfasern zwischen den im Kapselraum vorhandenen Zellen (die nur Epithelien oder Granulationszellen sein können), dass der bei gewöhnlichen Färbungen entstehende Eindruck einer epithelartigen Zusammenlagerung, wenigstens eines Theiles dieser Zellen, lange nicht mehr so in den Vordergrund tritt, dass man die Mehrzahl derselben für gewucherte Epithelien halten könnte.

Wir hätten nun noch die weiteren Veränderungen an den Gefässschlingen, wie sie durch den allseitig auf sie ausgeübten Druck entstehen, zu verfolgen. Was zunächst die Erscheinungen des Collapses an den Capillaren des Glomerulus anlangt, so documentirt sich dieselbe häufig durch eine feine Capillarwandschlängelung, bedingt durch eine vollständige Aufhebung oder wenigstens beträchtliche Verminderung des Blutdruckes. Es kann diese Erscheinung hervorgerufen werden entweder durch einen schon im Stiele des Glomerulus im Sinne Ribbert's circulär auf das Vas afferens einwirkenden Druck oder auch durch eine centralere Degeneration der betreffenden Gefässschlinge; beide Ursachen haben in den peripherischen Abschnitten eine Herabsetzung des Blutdruckes, bezw. eine gänzliche Anämisirung zur Folge. Weiterhin sehen wir dann neben Schlängelung der Capillarwand im Lumen der Gefässschlingen eine Ansammlung von feinkörnigem Detritus (Fig. 4, 5 und 6), der jedenfalls aus den Endothelien und Blutkörperchen des collabirten Capillars hervorgegangen ist. Die Capillarwandungen des Glomerulus erscheinen in solchen Fällen in Folge der Erschlaffung meist verdickt. Bei noch weiter vorgeschrittener Degeneration des Glomerulus finden wir die Malpighi'schen Körperchen im Ganzen verkleinert,

die Kapsel, sofern sie noch erhalten ist, stark verdickt, den Kapselraum relativ gross. Die Bindegewebsfasern verdichten sich und durchziehen als einzelne dicke Stränge den Kapselraum; dazwischen liegen Reste völlig degenerirter Gefässschlingen in Form eines körnigen Detritus. Oft lassen sich derartige Glomerulusreste nur noch in unmittelbarer Nähe des Hilus erkennen, umgeben von einigen concentrisch verlaufenden Bindegewebszügen. Es hat in solchen Fällen eine Retraction des Bindegewebes nach dem Hilus, nach der Stelle hin stattgefunden, von der die Proliferation ihren Ausgang genommen hat.

Endlich müssen wir noch der hyalinen Degeneration der Gefässschlingen Erwähnung thun, eines Prozesses, auf den zuerst nachdrücklich von Thoma hingewiesen wurde. Diese Art der Degeneration betrifft bisweilen nur einzelne Gefässschlingen des im Uebrigen intacten Glomerulus, hie und da fällt der ganze Gefässknäuel einer hyalinen Metamorphose anheim. Auch an den intracapsulären Bindegewebsfasern beobachtet man bisweilen ähnliche Veränderungen. Am Glomerulus äussert sich die hyaline Degeneration durch eine beträchtliche, homogene Capillarwandverdickung — intensiv blaue, homogene Färbung mit molybdänsaurem Hämatoxylin —, durch Zeichen des Gefässcollapses und durch das zu Grunde gehen der Endothelien und Epithelien des Glomerulus.

Fall 2.

Klinische Diagnose: Nephritis chronica haemorrhagica, Insufficientia valv. mitr., Cystitis catarrhalis.

H. A., 39 Jahre alt. Patientin führt ihr gegenwärtiges Leiden auf eine vor 4 Monaten durch eine schwere Geburt beendete Schwangerschaft zurück (Schwangerschafts-Nephritis?). Seit dieser Zeit leidet sie an Anämie, zunehmendem Uebelbefinden, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Brechreiz. Die objective Untersuchung ergiebt: kräftiger Knochenbau, normaler Ernährungszustand, auffallende Blässe der Haut, leichtes Oedem der oberen und unteren Extremitäten, des Rumpfes, des Gesichts und namentlich der Augenlider. Das Herz nach rechts verbreitert, blasendes, systolisches Geräusch an der Herzspitze. Harn in seiner Menge vermindert, Reaction schwach sauer, Blutprobe positiv, Eiweissgehalt 6 pro mille (Essbach), specifisches Gewicht trotz der verminderten Harnmenge (500 ccm) herabgesetzt auf 1013 (wie im 1. Fall). An organisirten Bestandtheilen finden sich im Harne: viele rothe und spärliche weisse Blutkörperchen,

Epithelien der Harnwege und der Niere, Fettkörnchenzellen, hyaline und granulirte, später auch zahlreiche Wachscylinder. Im weiteren Verlaufe blieb nun die Harnmenge dauernd subnormal (50—1100) und betrug im Mittel etwa 300 ccm, das specifische Gewicht dauernd vermindert (1011 bis 1014), im Mittel 1012, die Eiweissmenge schwankte zwischen 5,9 und 7,5 pro mille und belief sich durchschnittlich auf 7,0 pro mille. Die schon bei der Aufnahme in's Krankenhaus in geringerem Grade sich äussernden urämischen Erscheinungen machten sich allmählich deutlicher bemerkbar durch das Auftreten von Somnolenz, Delirien, Incontinentia alvi et urinae, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, epileptiformen Anfällen, stertoröser, zuweilen aussetzender Athmung. 16 Tage nach der Aufnahme in's Krankenhaus erfolgte der Tod unter den Erscheinungen der Atheminsufficienz.

Anatomische Diagnose (Sections-Journal 1897 No. 225): Chronisch hämorrhagische Nephritis (grosse rothe Niere), acute verrucöse Endocarditis. Nebenbefunde: Thrombosen in den rechten Lungengefässen, alter Infarkt der rechten Lunge, Adhäsivpleuritis linkerseits, Fettleber, geringfügige Transsudate in der Pleura- und Peritonäalhöhle, Anasarca. —

Die beiden Nieren ziemlich stark vergrössert mit mässiger Fettkapsel versehen; die Capsula fibrosa leicht abziehbar. Die Oberfläche, im Ganzen von braunrother Farbe, zeigt reichliche, dunkelbraunrothe, fleckige Partien auf einem mehr graubraunen Grunde, ausserdem zahlreiche, bis stecknadelkopfgrosse, umschriebene, offenbar kleinen Hämorrhagien entsprechende, dunklere Stellen. Die Länge der Niere beträgt auf der Schnittfläche bei beiden 13,5 cm. Die Schnittfläche der Rinde im Ganzen von rothbrauner Farbe, verbreitert bis zu 9 mm, am Rande etwas vorquellend und bei genauerem Zusehen von fleckiger Beschaffenheit. Stellenweise finden sich trübgraue, ziemlich dunkle Flecken, welche unregelmässig mit dunkelbraunrothen Partien untermischt sind. Die Glomeruli treten als etwas vergrösserte, graue Punkte in grosser Zahl hervor. Ausserdem sieht man die Rinde wenigstens stellenweise durchsetzt von einzelnen, noch als solchen erkennbaren, wässerig durchscheinenden Markstrahlen und endlich an der Grenze gegen die Markkegel zu von theils trübgelben, theils dunkelrothen, radiär verlaufenden, kurzen Streifen, von welchen erstere offenbar Markstrahlen, letztere stark gefüllten interlobulären Venen entsprechen. Die Marksubstanz dunkler, saftig glänzend, die Grenzzone deutlich, aber nicht auffallend stark radiär gestreift; gegen die Papillen zu sind die Markkegel blass, etwas trübe; die Markkegel im Ganzen nicht verkleinert.

Mikroskopisch fand sich eine geringgradige Verfettung der Harnkanälchenepithelien (Fixation in Hermann'scher Flüssigkeit);

letztere waren bisweilen in grösseren Lamellen von der Basalmembran abgehoben. Die Interstitien liessen stellenweise eine beträchtliche entzündliche Infiltration erkennen. In den Harnkanälchen zahlreiche feinkörnige Massen, desquamirte Epithelien, granulirte und vereinzelte hyaline Cylinder, in einem Theil der Kanälchen eine starke Anhäufung weisser und rother Blutkörperchen. Letztere finden sich besonders reichlich in einzelnen Kapselräumen, hie und da auch in den Interstitien. Was die Veränderungen an den Malpighi'schen Körperchen anlangt, so fanden sich auch in diesem Falle neben völlig normalen Glomerulis verschiedene Uebergangsstufen von einer eben beginnenden Glomerulo-Nephritis bis zur fibrösen Umwandlung des Malpighischen Körperchens. Bisweilen war nur eine Desquamation des Kapsel- und Glomerulusepithels zu erkennen, an einer grossen Anzahl indess Bindegewebswucherungen (Färbung nach Mallory-Ribbert), die, da sie denen des ersten Falles analog sich verhalten, einer eingehenden Beschreibung nicht bedürfen. Auch in diesem Falle war das pericapsuläre Bindegewebe nicht auffällig stark vermehrt, die Kapsel immer etwas, bisweilen beträchtlich verdickt. Die Kapselverdickung beschränkte sich in diesem Falle jedoch nicht wie im erstbeschriebenen auf die Hilusgegend, sondern betraf mehr gleichmässig die ganze Circumferenz. Spaltung und Continuitätstrennung der Kapsel wurden auch in diesem Falle nicht vermisst; es war damit auch hier ein Einwuchern des pericapsulären Gewebes in den Kapselraum ermöglicht. In letzterem findet sich die Hauptmasse des neugebildeten Bindegewebes, dessen hauptsächlichste Herkunft vom Hilus auch in diesem Falle aus den oben auseinander gesetzten Gründen nachgewiesen werden kann (keilförmige Fortsätze des intracapsulären Gewebes zwischen die Gefässschlingen hinein auf polaren Schnitten, Bindegewebszüge zwischen gesonderten Partien des Glomerulus auf segmentalen Schnitten u. s. w).

Es ergab sich demnach für die fibröse Umwandlung der Malpighi'schen Körperchen zweier Fälle von chronisch parenchymatöser Nephritis ein durchaus analoges Verhalten. Im Vordergrunde steht die vom Stiele des Glomerulus ausgehende Bindegewebswucherung. Die neugebildeten Bindegewebsfasern dringen zwischen den Gefässschlingen hin-

durch in den Kapselraum vor, umgreifen den Glomerulus und verlöthen in der Hilusregion mit der Bowmann'schen Kapsel. Alsdann kann eine Retraction des neugebildeten Bindegewebes gegen den Hilus hin stattfinden. Ein, wenn auch kleinerer Theil des intracapsulären Bindegewebes ist aber jedenfalls vom pericapsulären Gewebe herzuleiten, so zwar, dass nach vorausgegangener Continuitätstrennung der Kapsel circumcapsuläres Binde-, bezw. Granulationsgewebe in den Kapselraum hineingelangt. Ein geringer Bruchtheil endlich der im Kapselraume sich findenden Bindegewebsfasern verdankt einem eigenthümlichen, an der Bowmann'schen Kapsel sich abspielenden Prozesse, einer partiellen Auffaserung derselben, seine Entstehung. —

Es obliegt mir am Schlusse meiner Mittheilung noch die angenehme Pflicht, Herrn Obermedicinalrath Prof. Dr. Bollinger für die gütige Ueberlassung eines Arbeitsplatzes und das der Arbeit entgegengebrachte Interesse, sowie Herrn Privatdocenten Dr. Schmaus für die Anregung zu vorliegender Mittheilung und die reichliche Unterstützung mit Rath und That, meines ergebensten Dankes zu versichern.

Nachtrag.

Während der Drucklegung hatte ich Gelegenheit, noch zwei weitere, den beiden anderen durchaus analoge Fälle zu untersuchen. Es handelte sich hierbei ebenfalls um chronisch-parenchymatöse Nephritis („grosse rothe Niere"). Pericapsuläres Bindegewebe, die Bowmann'sche Kapsel und intracapsuläres Gewebe, sowie dessen Histogenese, stimmten in jeder Beziehung mit den beiden vorher beschriebenen Fällen überein.

Literatur.

1. Cornil et Brault, Études sur la pathologie du rein. Paris 1884.
2. Crooke, Zur pathologischen Anatomie des Scharlachs. Fortschr. der Med. Bd. III. 1885.
3. Fischl, Beiträge zur Histologie der Scharlachniere. Zeitschr. für Heilkunde. Bd. IV. Heft 1.
4. Friedländer, Ueber Herzhypertrophie. Archiv für Physiol. 1881.

5. Friedländer, Ueber Nephritis scarlatinosa. Fortschr. der Med. Bd. I. 1883.
6. Hansemann, Zur patholog. Anatomie der Malpighi'schen Körperchen der Niere. Dieses Archiv. Bd. 110. 1887.
7. Kiener et Kelsch, Les altérations paludéennes du rein. Archives de Physiol. IX. 1882. p. 310 sv.
8. Klebs, Handbuch der path. Anatomie. 1870.
9. v. Kahlden, Ueber Glomerulonephritis bei Scharlach. Ziegler's Beiträge. Bd. XV. 1894.
10. Klein, The anatomical changes of the kidney, liver, spleen and lymphatic glands in scarlatina of man. Transact. of the patholog. soc. XXVIII. 1877.
11. Leyden, Das erste Stadium des Morb. Brightii und die acute Nephritis. Zeitschr. für klin. Med. Bd. III. S. 171 ff.
12. Litten, Ueber Scharlach-Nephritis. Charité-Annalen. IV. 1877.
13. Litten, Berl. klin. Wochenschr. 1890.
14. Langhans, Ueber die Veränderungen der Glomeruli bei der Nephritis u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 76. 1879. — Ueber die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli und die acute Nephritis. Dieses Archiv. Bd. 99. 1885 und Bd. 112. 1888.
15. Nauwerck, Beitr. zur Kenntniss des Morb. Brightii. Ziegler's Beiträge. Bd. I. 1886.
16. Obrzut, Nouvelles recherches sur la pathogénie de la glomérulonéphrite. Revue de médic. VIII. 1888.
17. Ribbert, Nephritis und Albuminurie. Bonn 1881.
18. Ribbert, Beitr. zur patholog. Anatomie der Glomeruli. Fortschr. der Med. Bd. VI. 1888.
19. Ribbert, Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. VII. No. 10. 1896.
20. Thoma, Zur Kenntniss der Circulationsstörungen in der Niere bei chronischer interstitieller Nephritis. Dieses Archiv. Bd. 71. 1877.
21. Verhandl. des X. internationalen med. Congr. Berlin 1890. Bd. II. Abth. 3. S. 99.
22. Waller, On the morbid anatomy of certain forms of post-scarlatinal nephritis etc. Journal of anat. and physiol. XIV. 1880.
23. Ziegler, Ueber die Ursachen der Nierenschrumpfung u. s. w. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. XXV. 1879.

VI.

Beitrag zur Kenntniss der Geschwülste der Submaxillar-Speicheldrüse.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut in Wien.)

Von Dr. Georg Löwenbach.

(Hierzu Taf. II.)

Zwei kurz nach einander dem hiesigen pathologisch-anatomischen Institute übersandte Tumoren veranlassten mich in Folge der grossen Aehnlichkeit ihres klinischen, topographischen und pathologisch-histologischen Verhaltens zur genaueren Untersuchung derselben.

Es handelt sich um Tumoren aus der Gegend der Submaxillardrüse, die bei der mikroskopischen Untersuchung sich als das erwiesen, was man seit geraumer Zeit als Cylindrom, Siphonom, Schlauchknorpelgeschwulst, plexiforme Myxosarcom, Schleimcancroid u. s. w. bezeichnet hat.

Die eigenthümliche Beschaffenheit der einzelnen Bestandtheile der Tumoren sowohl, als auch manche Einzelheiten ihres Aufbaues in toto, die sich bei genauerer Untersuchung ergaben, bestimmten mich, in der mir zugänglichen Literatur mich über verwandte Tumoren zu orientiren. Fasse ich die Ergebnisse dessen, was ich in der Literatur fand, zusammen, so kann dies unter verschiedenen Gesichtspunkten geschehen.

Zunächst einmal fragte ich mich über die Häufigkeit und Beschaffenheit derjenigen Tumoren, welche überhaupt in der Submaxillargegend vorkommen, also derjenigen Tumoren, welche ausgehen von der Glandula submaxillaris, sublingualis oder deren Nachbarschaft.

Hiebei stellt es sich heraus, dass, im Gegensatz zu den so häufigen Tumoren der Parotis bezw. der Parotisgegend, die uns interessirenden Geschwülste keineswegs zu den alltäglichen pathologischen Vorkommnissen gehören.

Albert beschreibt in seinem Handbuch der Chirurgie I. Bd., allerdings rein klinisch, zwei Enchondrome der Submaxillaris.

v. Zeissl (Oesterr. med. Jahrbücher. 1881) beschreibt ein reines Adenom der Sublingualis.

Duplay (Arch. gén. de Méd. 1875) und Férreri (Bull. della Società Lauzin di osp. di Roma. 1888) beschreiben Adenome der Submaxillardrüse.

Ruggi (Rivista clinica di Bologna. II. 4. 1872, cit. nach Schmidt's Jahrbüchern. 158): gleichzeitiges Vorkommen von sogenannten „Cancroiden" in der Wange und in der Submaxillaris; welches der primäre Ausgangspunkt für deren Entstehung sei, lässt er in suspenso.

Verneuil (Gazette des hôpiteaux. 133. 1871) bespricht, allerdings nur klinisch, ein „Epitheliom" der Sublingualis.

Griffini-Trombetta (Atti della Reale accademia di scienze di Torino. 18. 1889) besprechen ein „Chondrocarcinoma" der Submaxillaris, nach der Beschreibung ähnlich den oft auch als Chondro-Endotheliom bezeichneten Mischgeschwülsten der Parotisgegend.

Barth (Ziegler's Beiträge. Bd. 19) beschreibt ein Endotheliom der Unterzungengegend; Sublingualis atrophisch.

Volkmann (Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 41) giebt eine Uebersicht der ihm bekannt gewordenen Fälle von Tumoren der Submaxillargegend wie folgt:

4 Carcinome
2 Sarcome
7 unklare Fälle
33 Myxo-Chondro-Endotheliome

(hiebei inbegriffen seine eigenen Fälle: 1 Carcinom, 1 Angiosarcom, 3 Endotheliome). Er citirt bei dieser Gelegenheit:

Butlin, Transactions of the pathological society. 28

Butlin, Medical times and gazette. 1878

Chaintre, Gâz. des hôp. 1888

Nepveu, Bull. de la société de chir. 1879; diese beschreiben sämmtlich Myxochondrome.

Nasse spricht in seiner Abhandlung in Langenbeck's Archiv Bd. 44 unter Fall 34—36 von 3 Chondro-Endotheliomen der Submaxillaris, nach Beschreibung und Bezeichnung von Mischgeschwülsten der Parotisgegend analog. Ferner beschreibt er als Fall 40 ein Cylindrom, der Submaxillargegend; ein ebensolches als Fall 46, in welchem die Drüse selbst vollkommen frei war.

Billroth (dieses Archiv. Bd. 17) beschreibt 17 Fälle von Tumoren der Speicheldrüsen, hauptsächlich der Parotis-, zum Theil auch der Submaxillargegend; er bezeichnet sie als Cylindrome und sie gehören zu den ältesten derartigen Beobachtungen.

Ewald (Wiener klin. Wochenschr. 1897): Cylindrom des Zungengrundes.

Klebs (Lehrbuch der Pathologischen Anatomie. II) spricht von einem Cylindrom der Submaxillargegend, bei Freisein der Drüse; nach der Operation Recidive.

v. Ewetzki (dieses Archiv. Bd. 69): analoger Fall, ebenfalls mit Recidiv nach der Operation.

Tommasi (dieses Archiv. Bd. 31) beschreibt einen sehr eigenartig gebauten, den Cylindromen zugezählten Tumor der Submaxillargegend, der sich durch Metastasen als sehr malign erwies.

Franke (dieses Archiv. Bd. 121): Cylindrom der Submaxillargegend.

Rapok (Deutsche Zeitschr. für Chir. 30) erwähnt in einer klinischen Statistik neben 5 Parotis-Cylindromen auch ein Submaxillaris-Cylindrom.

Ausserdem beschreiben mehr oder minder ausführlich, meist vom klinischen Standpunkt aus, einfach als „Tumoren“ der Submaxillargegend (cit. nach Volkmann):

Talaczek, Thèse de Paris. 1869
Gross, Revue méd. de l'Est. Nancy 1886
Gluge, Atlas der path. Histologie. 1877, S. 58
Herzfeld, Diss. Berlin 1893
Jouliard, Thèse de Paris. 1888
Rengueber, Courier médical. 1884.

Diese Zusammenstellung ergiebt also ungefähr 60—70 Tumoren der Sublingualis, Submaxillaris und ihrer Nachbarschaft, von den benignen bis zu den malignesten, recidivirenden, metastasirenden.

Unter diesen prävaliren vor allen, schon durch die 33 von Volkmann zusammengestellten, die als Myxochondrome, Myxochondroendotheliome, Chondroendotheliome bekannten Tumoren, deren Analogie mit den relativ häufigen Mischgeschwülsten der Parotisgegend, sowie mit den von Eisenmenger (Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. 39) beschriebenen 5 Mischtumoren des weichen und harten Gaumens unverkennbar ist.

Nächst ihnen aber spielen hier die grösste Rolle die Cylindrome.

Ausser den von Billroth beschriebenen, in ihrer Anzahl nicht genau detaillirten, finde ich weitere 9 als Cylindrome der Submaxillaris beschriebene Tumoren. Während jene Mischgeschwülste sehr häufig, ja hauptsächlich nur in der Gegend der Speicheldrüsen vorkommen, bilden unter den Cylindromen im Allgemeinen die erwähnten Cylindrome der Submaxillargegend nur eine bestimmte Gruppe.

Cylindrome kommen nehmlich in den verschiedensten Geweben und den verschiedensten Körperregionen vor. Von vornherein ist es daher erklärlich, dass von so verschiedenen Standorten stammende, von so verschiedenen Geweben ausgehende Gebilde nicht unter allen Umständen den gleichen Charakter haben werden; und umgekehrt ist wieder zu schliessen, dass Tumoren von relativ grosser äusserer und mikroskopischer Analogie in ganz hervorragender Weise differiren, wenn man die Frage nach ihrer Pathogenese in's Auge fasst.

Man versteht im Allgemeinen und speciell nach der zuerst von Billroth gegebenen Definition unter Cylindromen Tumoren, welche aus 2 sich innig durchflechtenden Balkensystemen zusammengesetzt sind, von denen das eine aus Zellcylindern („Keimcylindern“), das andere aus hyalin-schleimigen Cylindern oder Balken besteht.

Woher nun die zelligen Gebilde, woher die hyalinen, woher die schleimigen Theile der Tumoren stammen, darüber war man lange nicht einig, und auch heute noch differiren die Ansichten über die „Cylindromfrage“ erheblich.

Da nun gerade diese Frage bei der Untersuchung der zu besprechenden zwei Submaxillaristumoren von hauptsächlichem Interesse ist, so war ich bestrebt, aus der Literatur möglichst viele Fälle von Cylindromen, welcher Körperregion immer, herauszusuchen und mich über die Ansicht der betreffenden Autoren bezüglich Morphologie und Pathogenese ihrer Fälle, sowie des Cylindroms im Allgemeinen zu orientiren. Hiebei kommen folgende Autoren in Betracht:

v. Hippel (Ziegler's Beiträge. Bd. 14): Angiosarcom der Fossa poplitea.

v. Kahlden (ebenda): Myosarcom, in Cylindrom übergehend.

Steudener (dieses Archiv. Bd. 42):

1) Cylindrom der Brustdrüse
2) Cylindrom der Nasenwurzel.

Pagenstecher (dieses Archiv. Bd. 47): Cylindrom der Nasenwurzel.

Kocher (dieses Archiv. Bd. 44): Schlauchsarcom im Stirnbein.

Böttcher (dieses Archiv. Bd. 38): Cylindrome der linken Orbita.

Grohé, Bardeleben's Lehrbuch der Chirurgie. Bd. 1, S. 508.

Koester (dieses Archiv. Bd. 40): Epulis.

Becker (Bericht über die Augenklinik der Wiener Universität 1867): „Adenoid“ der Thränendrüse.

Maier (dieses Archiv. Bd. 14): sarcomatöser Duraltumor, von ihm als „malignes Papillom“ bezeichnet.

Koschier (Wiener klin. Wochenschr. 1896): Tumor der Trachea: Carcinoma cylindromatosum.

Dembowski (Deutsche Zeitschr. für Chir. 32): cylindromähnliches Epitheliom der Augen-, Stirn- und Nasenhöhle.

Sasse (Archiv für klin. Chir. 54): Adenom der Mamma.

v. Ohlen (Ziegler's Beiträge. Bd. 13): Parotiscylindrom.

Santesson (cit. nach Centralbl. für Chir. 19, schwedisch): Sarcoma plexiforme hyalineum des Zungengrundes.

Marchand (Ziegler's Beiträge. Bd. 13): Cylindroma antri Highmori.

Rusticzky (dieses Archiv. Bd. 59): Duraltumor.

Lücke (dieses Archiv. Bd. 35): 1) Tumor ossis metacarpi V, 2) Zungentumor, 3) centrales Osteosarcom des Humerus.

Nasse (Langenbeck's Archiv Bd. 44) Fälle 43, 44: Cylindrome der behaarten Kopfhaut.

Volkmann (dieses Archiv. Bd. 17): Tumor der Nasen- und Infraorbitalgegend.

Tizzoni (Arch. per le scienze med. VII) beschreibt ein „Epitelioma a globi ialini“: Cylindrom der Haut, von der Epidermis ausgehend; die hyalinen Gebilde entstehen zum weitaus grössten Theil aus degenerirenden Epithelzellen.

Volkmann (Deutsche Zeitschr. für Chir. 41): Fall 11 Parotiscylindrom.

Poncet (Revue de chir. 1890): multiple Cylindrome der Kopfhaut.

Micheli (Lo Sperimentale. IV): Mammacylindrom bei einem Mann.

Kaufmann (Langenbeck's Archiv. Bd. 26): Parotiscylindrom.

Mumssen (Diss. Göttingen 1874): Adenomyxosarcoma parotidis.

König (Lehrbuch der Chir. Berlin 1875, Bd. 1): Sarco-chondroadenoma parotidis.

Ehrendorfer (Langenbeck's Archiv. Bd. 26): cylindromähnlicher gestielter Tumor des Pharynx.

Chiari (Oesterr. med. Jahrbücher. 1881): cylindromähnlicher Tumor der Parotis.

Heschl (Wiener med. Wochenschr. 1877): Cylindrom der Lunge.

Maier (Archiv der Heilkunde. III): Duralcylindrom.

v. Ewetzky (dieses Archiv. Bd. 69): Tumor der Orbita.

Friedreich (dieses Archiv. Bd. 27): Tumor der Wange.

Bennecke (Deutsche Zeitschr. für Chir. 42): centraler Kiefertumor.

Malassez (Archives de physiologie normale et pathologique. III. 5, 6): desgleichen.

Lubarsch (dieses Archiv. Bd. 122).

Ganguillet (Diss. Bern 1878): Cylindrom des Conus medullaris.

Sattler, Ueber das Cylindrom u. s. w. Berlin 1874.

Lubarsch (dieses Archiv. Bd. 111): cylindromähnliches primäres Carcinom der Lieberkühn'schen Drüsen im Ileum.

Barlow (Deutsche Zeitschr. für klin. Medicin. 55, Festschrift für Zenker): Adenoma sebaceum.

Man kann nun die Ansichten, welche diese Autoren in Betreff der Pathogenese ihrer Tumoren einnehmen, in mehrere Gruppen bringen. Hiebei kommt von vornherein die Verschiedenheit der zwei Hauptbestandtheile in diesen Tumoren in Betracht, der zelligen Gebilde auf der einen, hyalin-schleimigen und der bindegewebigen auf der anderen Seite.

Von der einen Seite wird nun behauptet, die Zellen seien epithelialer Natur, die hyalinen Massen werden dann theils als Produkte irgendwelcher Veränderungen an den Zellen angesehen, theils als vom präformirten Bindegewebe herstammend.

Auf der anderen Seite steht die Ansicht, die Zellen hätten mit epithelialen Gebilden nichts zu thun; über ihre genauere Genese gehen aber die Ansichten hier wieder auseinander. Knorpel-, Muskelzellen, Bindegewebskörperchen, Saftkanälchenzellen, Lymphgefäss- und Blutgefässendothelien oder Endothelien ohne nähere Classification, Perithelien — alle diese so verschiedenartigen Factoren werden von dieser Seite als Ausgangspunkte der Cylindrome angenommen, und diese consequenter Weise als sarcomatöse, eventuell als endo- oder peritheliale Tumoren angesehen. Die hyalinen Gebilde werden auch hier zum Theil als Produkte der Tumorzellen, zum Theil als directe Abkömmlinge des bindegewebigen Stromas angesehen; eine dritte Ansicht aber lässt sie aus Gefässen hervorgehen, die in toto sich derartig verändern.

Ein kurzer Ueberblick soll die Stellung der einzelnen Autoren zu dieser Frage kennzeichnen, wobei ich zunächst diejenigen anführe, welche sich für eine epitheliale Genese aussprechen.

Steudener beschreibt ein Cylindrom der Mamma, welches er als aus einem Adenom hervorgegangen ansieht.

Sasse: Tumor mammae, beschrieben als Adenom mit cystisch-schleimiger Degeneration der Zellen und schleimig-hyaliner Degeneration der Gefässe, welcher eventuell als Epithelioma cylindromatosum zu bezeichnen wäre.

Becker beschreibt einen cylindromähnlichen Tumor der Orbita, von ihm als „Adenoid der Thränendrüse“ bezeichnet.

v. Dembowski, Tumor der Augen-, Stirn- und Nasenhöhle, erklärt als von dem Flimmerepithel ausgehendes Epitheliom mit a) schleimiger Zelldegeneration, b) schleimig-hyaliner Bindegewebsdegeneration.

Volkmann, Cylindrom der Nasen- und Infraorbitalgegend, wahrschein-

lich epithelialer Natur, dessen hyaline Massen als Zellprodukt anzusehen seien.

Koschier beschreibt einen hiehergehörigen Tumor der Trachea, ausgehend von deren Cylinderepithel nach vorausgegangener Metaplasie desselben in Plattenepithel; die hyalinen Massen sind bindegewebiger Abkunft. Bezeichnet als Carcinoma cylindromatosum.

Lücke's Fall 1: cylindromatöser Tumor am 5. Mittelhandknochen, epithelialer Natur. Er lässt in suspenso, ob der Tumor nicht ein von den Schweissdrüsen ausgehendes Carcinom sei.

Barlow beschreibt in seiner Arbeit über „Adenoma sebaceum" der Haut hyaline Gefäss- und Bindegewebs-Degenerationen, welche, wie er selbst sagt, an ähnliche Vorkommnisse in Cylindromen erinnern.

Nasse's Fälle 43, 44: Cylindrome der behaarten Kopfhaut, wahrscheinlich epithelialer Natur, Zusammenhang mit der Epidermis aber nicht nachgewiesen. Seine Fälle 3 und 4, beschrieben als Parotisadenome, sowie die dazu gehörige Fig. 2, erinnern in Beschreibung und Abbildung an Cylindrom.

Chiari beschreibt ein sogenanntes Cystosarcoma phyllodes der Parotis, von ihm histologisch als Adenomyxom bezeichnet; „hervorzuheben ist ... die exquisite Aehnlichkeit ... mit den sogenannten Cylindromen".

Bennecke sagt, dass in centralen Kiefertumoren (Epithelioma Adamantinum) zuweilen durch Zellmetamorphosen cylindromähnliche Bilder zustandekommen.

Malassez äussert sich ebenso.

Lubarsch beschreibt ein primäres Carcinom der Lieberkühn'schen Drüsen im Ileum, hineinwuchernd in die Lymphwege, deren Wände hyalin degeneriren. Auch einzelne Tumorzellen zeigen „colloide" Beschaffenheit, das Ganze wird so cylindromähnlich, dass er im Hinblicke auf mehrere andere analoge Fälle in seiner Epikrise erklärt: „es giebt cylindromartige Tumoren, welche ächte Carcinome sind".

Hiemit wäre die eine Reihe von Arbeiten erschöpft, in denen das Epithel, gleichgültig welches Organs, als Ausgangspunkt von cylindromatösen Bildungen angesehen wird. Ich will nur ganz kurz bemerken, dass Tumoren der Submaxillarisgegend in dieser Gruppe bis nun absolut fehlen.

Beginnen wir die dieser gegenüberstehende Reihe von Autoren mit

Steudener. Er beschreibt ein Cylindrom der Nasenwurzel, nach seiner Ansicht von Gefässendothelien ausgehend. Die Zellcylinder zeigen oft hyaline Verquellung einzelner Zellen und sogar ächte Lumina, daher auch drüsenähnliche Anordnung.

Pagenstecher, cylindromähnlicher Tumor der Nasenwurzel, Ausgangspunkt: die Lymphgefässendothelien.

Marchand kommt gelegentlich der Besprechung eines Cylindroma

antri Highmori zu dem Resultat, dass die Zellen von den Bindegewebszellen abstammen; das Hyalin stamme einerseits ebenfalls von Bindegewebe, andererseits sei es Zellprodukt.

Maier beschreibt als „malignes Papillom" einen von ihm ausdrücklich „sarcomatos" genannten Duraltumor mit hyaliner Gefässdegeneration, welche ein cylindromartiges Aussehen bedingt.

Maier beschreibt ein Duralcylindrom mit bindegewebiger Genese der Cylinder.

v. Ohlen beschreibt ein Parotiscylindrom, welches er von den Bindegewebszellen ausgehen lässt; das Hyalin stammt einerseits von Bindegewebe, andererseits sei es Zellprodukt.

Volkmann's Fall 11: Cylindrom der Parotis, nach seiner Ansicht endothelialer Herkunft, bemerkenswerth durch eigenthümliche, theils hyaline, theils concentrisch gestreifte Antheile, welche als ringförmige Hüllen einzelne Zellhaufen umgeben. Dies erinnert an die Beschreibung von

Friedreich, welcher ein höchst merkwürdiges und mit Ausnahme einer später zu besprechenden Beobachtung von Tommasi einzig dastehendes „Schlauchsarcom der Wange" beschreibt. Dasselbe besteht nehmlich aus durch einander gewundenen hyalinen Schläuchen und Kapseln, welche ein von Zellen erfülltes Lumen einschliessen. Ausgangspunkt sei das Bindegewebe der Wange; die hyalinen Massen seien Produkte der Zellen.

Kaufmann's Fall 26: Parotiscylindrom. Ausgangspunkt seien die Saftkanälchen, das Hyalin stamme wenigstens zum Theil von der Umwandlung von Gefässen her. Im Allgemeinen sagt er: „Die sogenannten drüsenähnlichen Bildungen sind als Sarcombildungen aufzufassen, und die Fälle von Chondro-Adenom als Chondro-Sarcom."

Eisenmenger beschreibt als dem Cylindrom sehr nahestehend 5 Tumoren des weichen und harten Gaumens, Tumoren wie sie an dieser Stelle bis dahin von den Franzosen als Adénomes beschrieben wurden. Er giebt zwar die drüsenähnliche Struktur zu, wendet sich aber gegen obige Bezeichnung und führt die Entstehung dieser Geschwülste auf die Endo- und Perithelien zurück; seine Bezeichnung lautet „plexiforme Sarcome mit hyaliner Gefässdegeneration". Da sich jedoch in diesen Tumoren mitunter rein myxomatöse und knorpelige Antheile finden, so erinnern sie ungemein an ähnliche Tumoren der Parotisgegend und würden also als Mischgeschwülste mit ungewöhnlicher Localisation zu einer Gruppe ganz anderer als der hier zu besprechenden Tumoren in Beziehung zu bringen sein.

Ehrendorfer beschreibt unter Hinweis auf das cylindromähnliche Aussehen ein „plexiformes Sarcom des Pharynx" (gestielter Tumor) mit centraler hyaliner Degeneration der einzelnen Stränge und daher oft drüsenähnlichen Bildern. Eine Metastase dieses Tumors zeigt keine solchen Bilder, kein Hyalin, dagegen Lymphgefässendothelwucherungen in krebsperlenähnlicher Form.

Heschl beschreibt einen eigenthümlichen Tumor der Lunge: Cylindrom, bestehend nur aus hyalinen Cylindern, deren Ausgangspunkt wahrscheinlich

die elastischen Fasern, keinesfalls aber irgendwelche zelligen Gebilde seien. Er bezeichnet es als Cylindro-Desmoid, im Gegensatz zu den Billroth'schen Tumoren, die er als Cylindro-Myxome und Cylindro-Angiome definirt.

Kocher, „Schlauchsarcom" des Stirnknochens mit hyalinen Massen, die ihre Entstehung einer totalen Degeneration von Blutgefässen verdanken.

Lücke beschreibt als „Geschwulst in hyaliner Degeneration oder Cylindrom" einen Tumor des Humerus, der rein histologisch von ihm als „centrales Osteosarcom" bezeichnet wird.

v. Hippel, Tumor der Fossa poplitea, von den Endothelien der Saftkanälchen und Lymphgefässe ausgehend, mit cylindromähnlicher Struktur, besonders in den Lymphgefässen ganz drüsenähnliche Bilder zeigend; er bezeichnet ihn als Angiosarcom.

Grohé bespricht die Entstehung der hyalinen Massen im Cylindrom und lässt sie vom Stroma herstammen.

Sattler behauptet in seiner grundlegenden Arbeit über diese Tumoren deren bindegewebige Genese und sarcomatöse Natur. Er ist sich aber ihrer morphologischen und genetischen Sonderstellung bewusst und schlägt in vermittelnder Absicht den Namen „Sarcoma carcinomatodes" vor, welche Bezeichnung jedoch in dieser Form, weil Verwirrung zu schaffen geeignet, sich nicht einzubürgern vermochte.

Wir kommen nun zu einer Reihe von unter sich und den übrigen sehr abweichenden Ansichten über die Genese der Cylindrome.

v. Kahlden beschreibt ein Myom, welches stellenweise zu Myosarcom wird. In diesem finden sich nun cylindromatöse Antheile, deren Hyalin, da es sich nach der van Gieson'schen Methode roth färbt, von v. Kahlden als aus Bindegewebe hervorgehend angesehen wird.

Lücke beschreibt sogar ein Cylindrom der Zunge, wo er an ein directes Entstehen der hyalinen Massen aus der Musculatur denkt.

Böttcher beschreibt einen cylindromartigen Tumor der linken Orbita mit zelligen und hyalinen Cylindern; erstere sollen von Gefässendothelien, letztere dagegen vom Knorpel stammen.

Billroth beschreibt 12 Cylindrome der Parotis und Submaxillarisgegend mit zum Theil drüsenähnlichen Bildern. Trotz eifrigen Suchens konnte er keine Uebergänge zwischen Drüse und Tumor im mikroskopischen Bilde finden, jedoch auch nicht vom Bindegewebe zum Tumor. Er lässt das Hyalin sowohl durch Secretion von Tumorzellen als auch durch Degeneration des Bindegewebes entstehen, von welch' beiden Vorgängen der Endeffekt histologisch der gleiche sei: Entstehung gleichmässig hyaliner Massen.

Während Billroth die Frage nach der Pathogenese der Cylindrome unentschieden und nach zwei Seiten hin offen lässt, beantwortet Lubarsch dieselbe nach diesen beiden Seiten hin positiv: Sarcome und Carcinome können zu Cylindromen werden; das Cylindrom ist keine einheitliche Geschwulst.

Rusticky bespricht eine seiner Beschreibung nach von allen übrigen abweichende cylindromatöse Geschwulst der Dura. Als Ausgangspunkt bezeichnet er die Gefässendothelien und nimmt zunächst eine Metaplasie dieses Endothels in Epithel und sodann Tumorbildung aus diesem metaplastischen Epithel an. Die hyalinen Antheile hält er für zellige Produkte.

Während wir im Vorhergehenden über Tumoren verschiedenster Körpertheile kurz referirten, wollen wir nun die Ansichten speciell über die Cylindrome der Submaxillargegend durchgehen. Ausser den Speicheldrüsentumoren von Billroth gehört hieher zunächst der von

Köster als cylindromatöse Epulis beschriebene Tumor, welcher die ihm benachbarte Sublingualis verschonte und als von den Lymphgefässendothelien ausgehend angesehen wurde. Die hyalin-schleimigen Antheile erklärt er als durch Degeneration einzelner Zellen entstanden. Die Billroth'sche Erklärung der Entstehung der hyalinen Massen aus ganzen Gefässchen modificirt er dahin, dass er sie als hyalin degenerirende perivasculäre Lymphgefässe auffasst.

Volkmann führt in seiner Tabelle der Submaxillartumoren unter seinen 5 eigenen Fällen 3 Endotheliome und 1 Angiosarcom an, welchen den Cylindromen nahestehen. Bei Besprechung letzterer führt er als Ausgangspunkt für die hyalinen Massen 3 Möglichkeiten der Entstehung an; aus rein zelligen, aus bindegewebigen Theilen und aus Gefässen.

Barth bespricht ein mit Atrophie der Sublingualis einhergehendes Endotheliom des Mundhöhlenbodens.

Ewald beschreibt ein recidivirendes Cylindrom des Zungengrundes, welchem er endotheliale Herkunft vindicirt.

Santesson beschreibt einen cylindromartigen Tumor des Zungengrundes, bezeichnet als Sarcoma plexiforme hyalinum.

v. Ewetzky, recidivirender Tumor der Submaxillargegend (ferner noch ein zweites Cylindrom der Orbita). Er hält beide Cylindrome für von den Saftkanälchenzellen ausgehend, das Hyalin im Allgemeinen für vom Bindegewebe abstammend, doch findet er im Recidiv des Submaxillartumors Alveolen mit „colloidem“ Inhalt, dessen Entstehung er auf Zelldegeneration zurückführt. Der Orbitaltumor hat ausserdem „stellenweise zellige Stränge, von hyalinen, undeutlich streifigen Scheiden umgeben (Taf. III. Fig. 16)“ ... „diese Stellen zeigen ... Aehnlichkeit mit dem Fall von Friedreich“.

Tommasi beschreibt einen ebenfalls dem Friedreich'schen Wangentumor ähnlichen von der Submaxillargegend, mit Metastasen. Ausgangspunkt: die Saftkanälchen. Er beschreibt eingehend die „physaliphore“ Umwandlung und Aufstellung einzelner Zellen, ihr eventuelles Hohlwerden mit Entstehung von Zellen innerhalb der alten Kapseln, eventuelle Entstehung von Tochterkapseln mit neuen Zellen und „physaliphorer“ Umwandlung auch dieser letzteren — wohl der complicirtest gebaute unter allen bekannt gewordenen cylindromatösen Tumoren.

Franke, Cylindrom der Submaxillargegend, bestehend aus zelligen

Schläuchen, welche von hyalinen Massen 1) durchzogen, 2) umscheidet werden und in welchen 3) einzelne Zellen hyalin degeneriren. Ausgangspunkt: die Endothelien, und zwar wahrscheinlich die Lymphgefässendothelien, weshalb er für seinen Tumor die Bezeichnung Angiosarcom abweist.

Klebs beschreibt ein Cylindrom der Submaxillardrüse, welches die Drüse selbst frei liess, und als dessen Ausgangspunkt er die Endothelien in der Kapsel der Submaxillardrüse ansieht; bezeichnet als Endothelioma hyalinum.

Nasse's Fall 46: malignes Cylindrom der Unterkiefergegend bei frei bleibender Drüse. Er kann den Ursprung des Tumors weder auf die epithelialen Gebilde der benachbarten Haut, noch auf das Bindegewebe, noch auf die Endothelien der Nachbarschaft zurückführen.

Wir sehen aus diesem Auszuge aus der Literatur, dass betreffs der Cylindrome im Allgemeinen die Ansichten über die Herkunft dieser Tumoren stark differiren und dass das punctum saliens der ganzen Controverse darin gelegen ist, ob diese Tumoren als epithelialer oder nicht epithelialer Herkunft anzusehen seien, ein Gegensatz, über welchen sich nur wenige hinwegsetzten, am präcisesten Lubarsch, indem er die Möglichkeit einer cylindromatösen Umwandlung von Sarcomen wie von Carcinomen zugiebt. Während also auf die Frage, ob epithelialer oder nicht epithelialer Natur, betreffs der Cylindrome im Allgemeinen keine einheitliche Antwort gegeben werden kann, bemerken wir bei Durchsicht der speciell auf die cylindromatösen Tumoren der Submaxillargegend bezüglichen Arbeiten, dass (abgesehen von dem von Nasse in dieser Richtung unentschieden gelassenen Falle) die Möglichkeit einer epithelialen Genese derselben eigentlich von Niemand behauptet wurde; sondern wir sehen als ausschliesslich anerkannte Generation dieser Geschwülste: die Bindegewebszellen, die Lymphgefässendothelien und die sogenannten Saftkanälchenzellen der Kapsel und weiteren Umgebung der Submaxillardrüse.

Wen dieser Befund, erhoben an allerdings nahezu einem Dutzend einander sehr nahe stehenden Tumoren derselben Körperregion dazu verleiten könnte, seine Ansicht über dieselben, bezw. über ihre Pathogenese zu schematisiren und die Möglichkeit ihres epithelialen Ursprunges zu negiren, den möge nachfolgende Untersuchung davon überzeugen, dass es, wie bezüglich der Cylindrome überhaupt, so auch betreffs der in dieser Region vorkommenden eben kein Schema giebt, und dass bei Besprechung

dieser Tumoren die Möglichkeit einer Entstehung aus epithelialen Gebilden auch in dieser Körperregion nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen ist.

Ich gebe nun eine eingehende Beschreibung von zwei Tumoren der Submaxillarisgegend in grob-pathologisch-anatomischer und in mikroskopischer Hinsicht, und füge die Krankengeschichten, sowie ich dieselben von den Kliniken erhielt, bei. Für die freundliche Ueberlassung derselben erlaube ich mir an dieser Stelle Herrn Hofrath Prof. Gussenbauer und seinem Assistenten Herrn Dr. Pupovac einerseits, Herrn Docenten Dr. Fränkel, Abtheilungsvorstand der Allgemeinen Poliklinik, andererseits, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

I. Anna T., 36 Jahre alt, verheirathet, Postdienersfrau aus Datschitz in Mähren, wurde am 25. Januar 1897 auf die IX. Abtheilung für chirurgische Krankheiten (Docent Dr. Fränkel) der Wiener Allgemeinen Poliklinik wegen eines zu operirenden Tumors am Halse aufgenommen (Prot. No. 30, 1897).

Die Anamnese besagt: Patientin besitzt seit ihrer Kindheit eine unter und am linken Unterkieferwinkel sitzende Geschwulst von der Grösse einer Bohne; nach der Angabe der Patientin soll dieselbe in den letzten 3 Jahren langsam zu ihrer nunmehrigen Grösse herangewachsen sein.

Der am 25. Januar 1897 aufgenommene Status praesens ergiebt an der mässig kräftigen Frau eine Geschwulst von gut Hühnereigrösse, welche in die Tiefe bis zum Kehlkopf reicht, nach unten in die Fossa carotica übergeht. Dieselbe ist bei äusserlichem Zufühlen von grobhöckeriger, harter Beschaffenheit, schmerzt auf Druck ungemein stark. Die Haut über dieser Geschwulst ist leicht verschiebbar und von normalem Aussehen und normaler Beschaffenheit.

Klinische Diagnose: Tumor regionis submaxillaris.

Therapie: In ruhiger Narkose (mit Billroth'scher Mischung) wurde am 26. Januar 1897 die Exstirpation des Tumors ausgeführt (Docent Dr. Fränkel). Die Blutung war mässig. Naht und Jodoformverband.

Am 31. Januar wurden die Nähte entfernt. Heilung per primam.

Ausgang der Behandlung: Patientin geheilt entlassen am 2. Februar 1897.

Pathologisch-anatomischer Befund.

Das dem hiesigen pathologisch-anatomischen Institut zur Untersuchung übersandte Präparat erweist sich als eine Aftermasse von ungefähr Apfelgrösse, bestehend aus einem eirunden Theil von gut Hühnereigrösse, welcher das Centrum der Geschwulst und zugleich die Hauptmasse derselben ausmacht, und aus zwei an gegenüberliegenden Seiten von diesem Hauptheil

abgehenden, fingerförmigen Fortsätzen, der eine von ungefähr 2, der andere von 3 cm Länge; die Dicke des letzteren beträgt an den dem Centraltumor benachbarten Partien 3 cm, an seinem Ende 1 cm.

Die Oberfläche des Tumors ist an allen Partien desselben von leicht höckeriger Beschaffenheit. Die Farbe an der Oberfläche ist an manchen Stellen grau, an anderen eine grauweisse. Der Glanz ist dem einer Speckleber oder Speckmilz vergleichbar. Die Consistenz ist wechselnd, bald sehr hart, fast knorpelhart (an den dunkleren Partien), bald weicher (an den hellen Stellen), aber nirgends von etwa besonders hervorzuhebender Weichheit.

Auf Durchschnitten gestaltet sich das makroskopische Bild etwas variabler. Abgesehen von einigen Partien, wo das Gewebe, augenscheinlich durch kleine Blutungen, einen rothgelbgrauen Farbenton zeigt und aufgelockert ist, zeigt sich die Hauptmasse des Tumors grob anatomisch aus 2 Componenten aufgebaut. Die eine wird von straffem Bindegewebe gebildet, welches in seinen 1 bis 3, auch 5 bis 10 mm im Durchmesser haltenden Maschen und Lücken als zweiten und charakteristischen Bestandtheil der Geschwulst eine harte Masse von grauer Farbe enthält. Dieselbe ist schwer schneidbar und von einem eher glasig als speckig zu nennenden Glanze.

An einigen Stellen ist von diesem grobalveolären Bau nichts zu sehen. Dort besteht der Tumor nur einzig und allein aus dieser soeben beschriebenen, eigenthümlich homogenen Substanz, ohne feinere Felderung durch gewöhnliches Bindegewebe. Solche Stellen sind etwas dunkler grau und noch härter als die anderen, und entsprechen auch den bei Beschreibung der Oberfläche erwähnten härteren grauen Partien.

An anderen Stellen ist zwar ebenfalls die durch die alveoläre Anordnung des Bindegewebes bedingte Struktur verwischt oder verschwunden, doch resultirt hier daraus keine härtere und dunklere Beschaffenheit, sondern man bemerkt ein weicheres Gewebe etwa von der Consistenz einer Leber, leicht schneidbar und etwas heller grauweiss gefärbt. Diese Stellen sind es auch, in deren Nachbarschaft sich die ganz aufgelockerten, blutdurchsetzten Partien finden, und lassen durch ihre ganze Beschaffenheit schon von vornherein einen grösseren Zellreichthum erschliessen als die oben beschriebenen, die Hauptmasse des Tumors ausmachenden.

Das Bindegewebe sammelt sich an der Oberfläche zu einigen dichteren Zügen, welche den Vertiefungen zwischen den oben erwähnten Höckern entsprechen. Von einer continuirlichen bindegewebigen Umhüllung (Kapselbildung) ist nirgends etwas zu sehen; überall stösst man oberflächlich direct auf Tumormasse.

Nur an einer Stelle, entsprechend der Basis und Umgebung des kürzeren der beiden oben erwähnten fingerförmigen Fortsätze, bemerkt man ausser der Tumormasse nebst einigen Gefässen geringen Calibers einige stark blutig suffundirte Muskelbündel. Dieselben bilden zum Theil eine compacte Masse, zum Theil werden sie durch schmale Tumorantheile auseinander gedrängt und rareficirt.

Ausser diesen spärlichen Muskelbündeln und Gefässchen findet sich am Präparat kein an normale Organe oder Texturen erinnerndes Gewebe. Insbesondere ist zu erwähnen, dass von einer Unterkieferdrüse makroskopisch nicht eine Spur aufzufinden war. Da nun (wie bei Beschreibung der Operation erwähnt wurde) die ganze Gegend des normalen Standortes der Unterkieferdrüse ausgeräumt und alles dort befindliche exstirpirt wurde, so erscheint der Schluss gerechtfertigt, die Drüse sei in ihrer Totalität in dem sie substituirenden Tumor aufgegangen.

Mikroskopische Untersuchung.

Von der früheren Schnittfläche lässt sich mit dem Messer sehr spärlicher, fast wasserheller Saft abstreifen. Derselbe zeigt unter dem Mikroskope Zellen von der Grösse eines weissen Blutkörperchens bis weit darüber. Auch die Gestalt der Zellen wechselt von einer runden oder ovalen bis zu einer kurzspindeligen. Die Zellen besitzen einen nicht sehr breiten, ziemlich stark granulirten Protoplasmasaum, welcher einen relativ grossen, scharf abgegrenzten, kugel- bis eirunden Kern umschliesst. An vielen Zellen bemerkt man im Kern ein oder mehrere, stark Licht brechende Kernkörperchen.

Nach dieser mikroskopischen Untersuchung des frisch ausgestreiften Saftes wurden 6 Scheiben des Tumors aus den verschiedensten Theilen desselben in Müller'scher Flüssigkeit mit Formolzusatz fixirt, in Alkohol gehärtet, in Paraffin und in Celloidin theils zu einfachen, theils zu Serienschnitten verarbeitet und in verschiedener Weise: mit Hämatoxylin und Eosin, Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäure (van Gieson), nach der Weigert'schen Fibrinfärbung und mit wässriger Thioninlösung gefärbt. Das Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung an den gefärbten Schnitten war folgendes:

Wenn wir zunächst Schnitte aus der centralen grob-alveolären Hauptmasse des Tumors betrachten, so sehen wir, dass den als schmale Septen schon makroskopisch sichtbaren Gebilden schmälere und breitere Bindegewebszüge entsprechen. Dieses Bindegewebe ist durchgehends gefässarm; der Zellgehalt wechselt. An manchen Stellen besitzt das Bindegewebe mässig zahlreiche Kerne und weicht von einem gewöhnlichen Bindegewebe nicht ab. An anderen Stellen finden sich viel weniger Kerne. Da diese Stellen auch in anderer Beziehung bemerkenswerth sind, sollen sie sofort näher besprochen werden.

Wir sehen nehmlich, während an den meisten Theilen der Septen das Bindegewebe deutlich fibrillären Bau mit verschiedener Mächtigkeit der Fibrillen zeigt, an einigen, ganz regellos durch den Tumor vertheilten Stellen dasselbe mehr homogen werden, die Sonderung in Bündel verschwinden und gerade hier zugleich auch die Anzahl der Kerne abnehmen. Dieselben treten zuerst in grösseren Abständen als de norma von einander auf und verschwinden zum Schluss fast gänzlich.

Diesen Verschiedenheiten in der Struktur und Kernvertheilung entsprechen nun auch verschiedene Tingibilitätsgrade. Bei der Färbung mit

Hämatoxylin und Eosin erscheint das normale Bindegewebe rosa gefärbt, wobei feine Strukturdifferenzen sich auch durch feine Abstufungen im Farbenton kennzeichnen, bei der van Gieson'schen Färbung leuchtend roth, bei Thioninfärbung hellblau. Die erwähnten Stellen zeigten sich nun bei der ersten Färbung mehr hochroth und ohne jede feine Farbenabstufung gefärbt; nimmt die Veränderung sehr breite Bezirke ein (im mikroskopischen Sinne), so sieht man hie und da auch leicht hellbläulich-rosa gefärbte Stellen, deren Farbe ganz allmählich in die entschieden sattrothe der Umgebung übergeht.

Bei Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäure-Färbung ist der Unterschied zwischen den fibrillären, kernreicheren und den homogenen, kernärmeren Partien kein so prägnanter, doch ist an letzteren Stellen das Roth ein deutlicheres und gemäss der grösseren Homogenität kein so leuchtendes. Den spärlichen bläulich-rosa Bezirken des Hämatoxylin-Eosin-Präparates entspricht hier eine ganz leicht blassblaue Tingirung, dabei mit einem Stich in's Gelbliche.

Bei Thioninfärbung erscheint das homogene Gewebe etwas dunkler als das de norma sich hellblau färbende Bindegewebe; doch ist die Differenz auch hier nicht so in die Augen springend wie bei Hämatoxylin-Eosin-Tinction. Dagegen entsprechen den hellbläulich-rosa gefärbten Stellen hier Farbentöne, die zwar auch blau sind, aber eine, wenn auch leichte, so doch deutliche violette Nuance nicht verkennen lassen.

Ziehen wir aus diesen Beobachtungen die Schlüsse, so müssen wir sagen, dass die Septen, welche die kleineren und grösseren Alveolen des centralen Haupttumors einschliessen, in ihrer grossen Mehrzahl von normalem Bindegewebe gebildet werden (Taf. II, Fig. 1a), dass aber an einigen, nicht näher zu bezeichnenden und ganz regellos zerstreuten Stellen das Bindegewebe die Charaktere der als hyalin bezeichneten Substanz annimmt und inmitten solcher Bezirke sich auch Andeutungen von einer schleimigen (mucinösen, nicht myxomatösen) Beschaffenheit finden (Taf. II, Fig. 1a').

Die feinen Gefässe und Capillaren werden von diesen Veränderungen in ihrem Wesen nicht alterirt, man erkennt deutlich mit Endothelien ausgekleidete noch inmitten schon ganz homogener, auch inmitten der schleimig sich umwandelnden Bezirke.

Dies wäre über die Beschaffenheit der bindegewebigen Septen im centralen Hauptantheile des Tumors zu sagen. Bleiben wir zunächst bei diesem Theile überhaupt stehen und betrachten wir nun, was in den von jenen Septen umschlossenen Räumen, den grob-anatomisch wahrnehmbaren Alveolen, liegt — die eigentliche Tumorsubstanz.

Dieselbe ist zusammengesetzt aus Zellen und aus einer zu diesen in eigenthümlichen Beziehungen stehenden Zwischensubstanz. Diese beiden Componenten füllen die von den bindegewebigen Septen offengelassenen Räume complet aus. Blut- und gröbere Lymphgefässe fehlen. Nur an manchen Stellen zweigen von den peripherischen Septen feinste (makroskopisch eben nicht sichtbar gewesene) Züge in das Innere der Tumormasse hinein ab, von welchen späterhin noch die Rede sein wird.

Fragen wir zunächst nach der Natur der zelligen Bestandtheile, so finden wir die Zellen von ziemlicher Grösse, derjenigen mittelgrosser Epithelien entsprechend, und grösstentheils rund oder elliptisch contourirt. Ihre sonstige Beschaffenheit entspricht ganz der bei Besprechung des frischen Ausstreifpräparates gemachten Beschreibung: nicht sehr breiter, mit Eosin hellrosa färbbarer Protoplasmasaum, grosser, scharf contourirter, runder oder elliptischer, mit Hämatoxylin sich schön dunkelblau (nicht schwarzblau) färbender Kern. Bei der Färbung nach van Gieson erscheint der Kern braun, das Protoplasma hellgelblich; Thionin färbt die Kerne sattblau, das Protoplasma hellblau.

Diese Zellen, die also den Epithelzellen nahe zu stehen scheinen, (Taf. II, Fig. 1c), sind an manchen Stellen zu Haufen, Zügen und sonstigen Gruppen ohne irgendwie erkennbare Gesetzmässigkeit angeordnet; an den meisten Stellen aber wird ihre Gruppirung in charakteristischer Weise durch die eigenthümliche, sogleich zu besprechende Zwischensubstanz beeinflusst.

Dieselbe (Taf. II, Fig. 1b) ist eine homogene Masse, im Allgemeinen gänzlich kernlos. Sie findet sich in verschiedener Mächtigkeit, bald auf dem Längsschnitt gesehen in schmalen Zügen von kaum doppelter Zellenbreite zwischen den Zellhaufen und -Reihen verlaufend, bald in dickeren Strängen dieselben auseinander drängend, bis zu dem Grade, dass an manchen Stellen das Gesichtsfeld fast vollständig von dieser Masse eingenommen wird und nur spärlich von ihr übrig gelassene Zwischenräume von Zellen erfüllt werden. Die letzteren finden sich dann ganz isolirt, eine in weiten Abständen von der anderen, eventuell durch Protoplasmaausläufer mit einander verbunden, wobei auch der Kern deformirt wird und seine runde ovale Form in eine langgestreckte, spindelig verzogene verändert. Dieser Vorgang geht bis zum völligen Schwund der Zellen, so dass man Stellen findet, wo das Gewebe aus sich durchkreuzenden und deshalb bald längs, bald quer, bald schief getroffenen derartigen Balken besteht. Dieselben sind auch hier meist homogen-hyalin, an manchen Stellen zeigen sie an Längsschnitten eine ganz leicht angedeutete Streifung, auf dem Querschnitt besonders in ihrer peripherischen Zone eine ebenso undeutliche concentrische Streifung.

Beachtenswerth ist nun das tinctorielle Verhalten dieses Tumorantheiles. Dasselbe ist ein höchst variables. Im Allgemeinen färben sich die homogenen Massen bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung schön rosa, bei Färbung nach van Gieson leichtrosa, bei Thioninfärbung ganz hellblau. So verhält es sich zwar an der Mehrzahl der anzutreffenden Stellen, aber ziemlich häufig begegnet uns ein anderes Verhalten, indem die fragliche Substanz sich mit der ersten Methode mehr violettrosa, mit der zweiten Methode hellviolett, mit der dritten hellbläulich-violett färbt. An noch anderen Stellen verschiebt sich das Verhältniss noch mehr; wir bekommen mit Hämatoxylin-Eosin einen bläulich-violetten, mit Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäure einen hellvioletten Ton mit einem Stich in's Gelbliche, mit Thionin eine hellröthlich-violette Farbe.

Die Art der Vertheilung dieser verschiedenen Farbennüancen erscheint als eine ganz regellose, willkürliche. An räumlich von einander wenig entfernten und morphologisch scheinbar ganz identischen Stellen sieht man diesen Uebergang von rosa zu blau, von hellrosa zu hellgelblich-violett, von hellblau zu hellroth eintreten. Damit soll nicht gesagt sein, dass derselbe unermittelt geschieht, denn zumeist geht die eine Farbe ganz allmählich in die andere über, dem Verhalten der Spectralfarben vergleichbar. Dies kann man besonders an vielen längsgetroffenen Balken beobachten, die in ihrem Verlauf bei immer gleichbleibender Struktur mehrmals die Farbe wechseln können. Nur wo zwei Balken neben einander verlaufen oder sich durchflechten, kann man an unmittelbar sich berührenden, eben nur durch den scharfen Contour des Balkens getrennten Stellen den plötzlichen Wechsel der Farbe wahrnehmen.

Ausser den bisher erwähnten Componenten im centralen Hauptantheil dieses Tumors, Zellen und homogener Zwischensubstanz, findet sich aber noch eine, auf den ersten Anblick von ihnen beiden sehr differente Art von Gebilden, ganz diffus zerstreut, bald mitten in Zellhaufen, bald einen homogenen Balken in seinem Verlauf unterbrechend, bald auch zu mehreren neben einander, oft so zahlreich, dass ebenso wie durch das oben beschriebene Verhalten der homogenen Balken an manchen Stellen, die Zellen entsprechend verdrängt werden und ähnliche Veränderungen, wie dort erwähnt, zeigen (Streckung, Compression, Veränderungen der Kerngestalt).

Es sind dies Hohlräume von stets runder oder ovaler Formation (Taf. II, Fig. 1 d), deren Grösse von kaum doppelter Zellengrösse bis zum vielfachen derselben wechselt. Ihre Wandungen werden, wo sie inmitten mehr homogener Tumorpartien liegen, direct von der homogenen Substanz gebildet; inmitten zelliger Partien wird die Wand von den Zellen geliefert, in wechselnder Anzahl und Anordnung. An vielen Stellen umsäumen dieselben die Lumina ganz regellos und in spärlicher Menge, so dass man den Eindruck eines zufälligen Nebeneinanders hat. An anderen Stellen aber formiren sich die Zellen mehr cylindrisch oder cubisch und bilden einen scharf ausgeprägten und gut begrenzten Mantel um die Hohlräume, was der ganzen Formation ein drüsenähnliches Aussehen, etwa vergleichbar einer Schilddrüse, verbleibt.

Diese Hohlräume sind mit einer flüssigen Masse erfüllt, die in vivo einen verschiedenen Consistenzgrad gehabt haben mag. Man sieht nehmlich manche Lumina erfüllt von ganz gleichmässiger Masse, etwa ähnlich wie Schilddrüsencolloid in Struktur und Lichtbrechung (Taf. II, Fig. 1 d'), während in anderen ein Theil des Raumes ganz frei bleibt, da sich der entschieden dünnflüssige Inhalt bei der Härtung retrahirte, entweder in eine Ecke des Hohlraumes oder in mehrere und dann dieselben durch feine Streifen mit einander verbindend, dadurch merkwürdige sternförmige Formationen darbietend. In letzterem Falle hat der Inhalt ein feinpunktirtes Aussehen (Taf. II, Fig. 1 d''), und das ganze ähnelt dann dem durch Härtung veränderten Inhalt von Lymphgefässen, feinkörnig geronnener Lymphe.

Das tinctorielle Verhalten unserer Hohlräume ist aber ganz different von demjenigen der zum Vergleich herangezogenen normalen Gebilde; ob dick- oder dünnflüssig, compact oder sternförmig, homogen oder feinkörnig, — der Inhalt aller dieser Räume ohne Ausnahme färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin dunkelblau, mit Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäure dunkelviolett, mit Thionin dunkelroth.

Durch ihre grosse Zahl, mannichfache Anordnung, verschiedene Grösse und eigenthümliche Färbung bringen aber diese soeben beschriebenen Gebilde in diesen sonst verhältnissmässig einfach gebauten Tumorantheil grosse Abwechselung und gestalten stellenweise sein Aussehen zu einem sehr complicirten und fremdartigen.

Wir können also bis jetzt im Allgemeinen die Thatsache constatiren, dass der Tumor, abgesehen von den bindegewebigen Septen und abgesehen von den eben erwähnten eigenthümlichen Hohlräumen, aus zelligen und aus homogenen, hyalin-schleimigen Balken, welche beiden Balkensysteme sich in der mannichfaltigsten Weise durchflechten, aufgebaut ist. Demgemäss können wir den Tumor in diesem Antheil schon jetzt schlechtweg als Cylindrom bezeichnen.

Es handelt sich nun naturgemäss darum, in diesen complicirten Bau einiges Licht zu bringen und die Provenienz jedes einzelnen Bestandtheiles darzuthun. Am leichtesten fällt dies in Betreff des Stromas der Septen. Man kann sich leicht vorstellen, dass, gleichgültig woher der Tumor stamme, er die in der Nachbarschaft seiner Entstehung gelegenen Gewebslücken zum Vordringen benutzte, in seinem Wachsthum hiebei durch die Umrandungen eben jener Lücken, also durch die bindegewebige Züge, begrenzt und beengt. So sehen wir denn auch mitunter inmitten der Septen Bündel markhaltiger Nervenfasern, die einzelnen Fasern wohl erhalten, nur das Bündel in toto durch den Druck der Tumormassen auf den Querschnitt deformirt, plattgedrückt, und hie und da die Fibrillen des Perineuriums auseinander gedrängt, um eindringenden Tumormassen zu weichen [1]). Diese Beobachtung zeigt, dass wir die rein bindegewebigen Septen theils von schon vorher bestandenem, theils von neugebildetem Bindegewebe abzuleiten haben.

Schwieriger schon ist die Provenienz der hyalin-schleimigen Zwischensubstanz im Tumor selbst (nach Struktur und tinctoriellem Verhalten muss man ihr ja diese Doppelbezeichnung zu Theil werden lassen) zu erklären. Im Allgemeinen sind Septen und Tumormasse von einander durch scharfe Grenzen geschieden. Sucht man jedoch genauer, so lassen sich, und zwar besonders an Serienschnitten, feine Ausläufer erweisen, welche von bindegewebigen Septen abzweigend in den Tumor einstrahlen und sich dort verzweigen. Zum Theil gehen diese Ausläufer von den als in hyaliner Degeneration begriffen beschriebenen Partien der Septa aus und vermitteln alsdann in ihren Endverzweigungen einen directen Uebergang vom bindegewebigen

[1]) Diese Beobachtung erklärt zum Theil gewiss die unerträglichen Schmerzen, welche Patientin bei leisester Berührung im Tumor empfand.

Stroma zum homogenen Balkenwerk (Taf. II, Fig. 1b'). Oder es gehen von den Septen rein bindegewebige Züge ab; diese verfallen dann erst in ihrem weiteren Verlaufe der Degeneration, einmal mit directem Vorwiegen der hyalinen, ein andermal der schleimigen. Von irgend einem Zusammenhang mit den Gefässwänden konnte ich nirgends etwas sehen. Die an sich schon gefässarmen bindegewebigen Septen degeneriren in toto. Die fibrillären und hyalinen Ausläufer sind bald gefäss-, bezw. capillarhaltig, bald sind sie es nicht. — Nach alledem können wir die Genese der homogenen, hyalinschleimigen Zwischensubstanz, des die Zellen trennenden Balkenwerkes als eine bindegewebige bezeichnen und für dasselbe die gleiche Genese wie für die bindegewebigen Septen annehmen.

Betreffs der zelligen Theile des Tumors bemühte ich mich schon an diesen Punkten, ihrer Genese näher zu treten. Während ihr morphologisches Verhalten im frischen Ausstreif- und im Trockenpräparat einen deutlich epithelialen Charakter documentirte, konnte ich mich trotzdem nicht sofort für eine epitheliale Genese entscheiden. Denn die Zellform allein ist für die stricte Bestimmung der Genese nicht ausschlaggebend, wie wir an so vielen grosszelligen Alveolarsarcomen, Endotheliomen, Peritheliomen und anderen Tumoren sehen. Auch lag vorläufig nicht der geringste Anhaltspunkt vor, von welchem epithelialen Gebilde dieser Gegend eigentlich der Tumor, falls er wirklich epithelialer Natur sei, abstammen solle; denn an den bis dahin untersuchten Präparaten fanden sich ausser den erwähnten Nervenfasern keinerlei an normale Organe erinnernde Gebilde. Wenn andererseits die stellenweise drüsenähnliche Anordnung der Zellen um schleimerfüllte Hohlräume von Neuem eine Abstammung von Epithelien nahelegte, so waren eben ähnliche Bildungen in entschieden sarcomatösen und endothelialen Tumoren längst beschrieben: auf der anderen Seite war die Durchflechtung der Zellen mit dem homogenen Balkenwerk an vielen Stellen eine derart innige, dass man nicht ohne Weiteres die Annahme von der Hand weisen durfte, beide Componenten entstammten einem und demselben Generator: dem Bindegewebe. Vorläufig musste ich also die Frage nach der Pathogenese der zelligen Elemente noch offen lassen.

Was den vierten, letzten und sonderbarsten Componenten dieses Tumorantheiles, die Hohlräume betrifft, so konnte man vorläufig nur sagen, ihr Inhalt, ob dick- oder dünnflüssig, homogen oder feinkörnig, sei ein mucinreicher, weil sich dies aus den tinctoriellen Verhältnissen ergab. Bezüglich ihrer Genese aber entstanden die gleichen Schwierigkeiten wie bezüglich der Zellen. Es ergab sich ein Widerspruch zwischen dem Vorkommen dieser drüsenähnlichen Bildungen innerhalb compacter Zellhaufen einerseits und innerhalb fast homogen-hyaliner, ganz zellenloser Antheile des Tumors andererseits. Auch über diese schleimerfüllten Hohlräume musste ich also vorläufig mein Urtheil in suspenso lassen.

Wir verlassen daher diesen centralen Hauptantheil des Tumors und wenden uns denjenigen Partien zu, welche bei der grob-anatomischen Be-

schreibung sich als weicher, heller grau und hie und da aufgelockert und blutig imhibirt erwiesen. Die von mir untersuchten derartigen Partien stammen aus dem längeren der beiden dem centralen Tumor aufsitzenden Fortsätze, welcher abgesehen von den sogleich zu besprechenden Partien, in allen Einzelheiten histologisch dem Centraltumor glich. Diese Partien aber erwiesen sich als vorwiegend zelliger Natur. Auf weite Strecken hin, oft ein ganzes Gesichtsfeld occupirend, besteht hier der Tumor nur aus Zellen. Sie zeigen wieder eine sehr epithelähnliche Beschaffenheit und liegen ohne jede Andeutung von Zwischensubstanz neben einander. Nur ganz sporadisch bemerkt man eine Art Stroma; an anderen Stellen ist dasselbe etwas reichlicher, zeigt aber hier weder fibrilläre, noch hyaline Beschaffenheit, sondern eine geradezu myxomatöse: es bildet mit Hämatoxylin-Eosin bläulich sich färbende Züge und Inseln, in welchen spärliche Zellen von sternförmiger Gestalt, unter einander durch schmale Protoplasma-Fortsätze verbunden, angeordnet sind. Am Rande solcher Zellcomplexe und sie einschliessend finden wir wieder fibrilläres Bindegewebe und wir sehen auch wieder wie oben betreffs der Genese der hyalin-schleimigen Balken, dass von diesem peripherischen Bindegewebe Züge in's Innere der Zellcomplexe abgehen, wobei dieselben sich sofort in Schleimgewebe umwandeln. Hier kann man übrigens auch sehen, wie das präexistirende Bindegewebe bei der Gestaltung des Tumors mitwirkt: man findet hier nehmlich Reste quer gestreifter Musculatur in den verschiedensten Stadien und Formen der Zerstörung: Verschmälerung, hyaline Aufquellung, Verschwinden der Querstreifung, interstitielle Kernwucherung wechseln ganz regellos. Nun sieht man gerade hier, wie das Muskelbindegewebe von ganz jungen Tumorzellhaufen durchsetzt wird (theilweise noch mit Erhaltenbleiben einzelner Muskelfaserreste innerhalb der Zellcomplexe) und dabei die oben beschriebene myxomatöse Veränderung erleidet.

Das ganze macht den Eindruck einer in schrankenlosem Wachsthum und atypischer Wucherung begriffenen carcinomatösen Geschwulst. Nur die myxomatösen Inseln und Züge bringen etwas Fremdartiges in das Bild; doch kommt Aehnliches ja bei vielen reinen Epitheliomen im Gesicht und am Gaumen vor.

An vielen anderen Stellen dieses Tumorantheiles finden wir die Struktur des Haupttumors wieder, auch die beschriebenen eigenthümlichen Hohlräume. Nur zeigen sich dieselben nicht an allen Stellen mit homogenem oder körnig geronnenem Schleim erfüllt, sondern mit rothen Blutkörperchen, theils isolirt, theils zu Haufen zusammengeballt zum Theil auch schon verklumpt und mit gelbbraunem Blutpigment vermengt. Stellenweise füllt das Blut ganze solche Lumina aus und sammelt sich auch im hyalinen Zwischengewebe an, die ohnedies spärlichen Zellen noch mehr verdrängend. Diese Stellen entsprechen also den makroskopisch röthlich gefärbten und aufgelockerten Partien.

Noch haben wir aber einer dritten Partie dieses Tumorantheiles zu gedenken. Dies sind ebenfalls Stellen, wo der Tumor scheinbar ganz jung in frischem Vordringen gegen seine Umgebung begriffen ist. Als solche

figurirt auch hier die quergestreifte Musculatur der Halsmuskeln mit ihren bindegewebigen Hüllen und Septen. Die Jugend dieses Tumortheiles zeigt auch die starke kleinzellige Infiltration, welche stellenweise die bindegewebige Struktur der Umgebung fast verdeckt.

Diese bindegewebigen Septen selbst sind mässig zellreich, von deutlich fibrillärer Beschaffenheit, nur stellenweise etwas mehr homogen, häufig von stark mucinhaltiger Lymphe durchtränkt, und demgemäss mit Hämatoxylin-Eosin stark bläulich gefärbt. Inmitten dieser theils normalen, theils ödematös-mucinös durchtränkten (nicht myxomatösen), theils stark kleinzellig infiltrirten Bindegewebsbündel finden sich, dieselben sowie die erhalten gebliebenen Muskelfasern auseinander drängend Haufen von Zellen, welche einzeln, sowie in ihrer ganzen Anordnung betrachtet, wieder entschieden epithelialer Natur zu sein scheinen. Sie sind sehr polymorph, zeigen cylindrische, cubische, ovale, runde, spindelige Formen, haben hier sehr reichliches, mit Eosin gut färbbares Protoplasma und grossen, runden, bläschenförmigen, mit Hämatoxylin sich schön blauviolett färbenden Kern. Sie liegen sehr häufig zu nur 8—10 beisammen, entweder als strukturloser Zellhaufen, oder aber jede einzelne cylindrisch oder cubisch geformt, scharf von einander abgegrenzt, zusammen ein Lumen einschliessend, welches je nach der Schnittrichtung bald rund, bald oval ist oder vollständig längsgetroffen, in welchem Fall dann die Zellen in je einer Reihe neben einander zu beiden Seiten der Lichtung, wieder schön cylindrisch oder cubisch, angeordnet sind. Der Inhalt dieser Schläuche wird von einer glasigen oder feinkörnigen Masse gebildet, welche distincte Mucinreaction giebt (mit Hämatoxylin-Eosin dunkelblau, mit Thionin hochroth. Das ganze erinnert wieder in frappirender Weise an drüsenähnliche Bildungen (Taf. II, Fig. 2b), eigentlich an Schaltstücke oder kleinere Ausführungsgänge von Schleim- und Speicheldrüsen.

An anderen Punkten liegen diese Zellen nicht so spärlich, sondern in Zügen, Haufen, Strängen das Bindegewebe durchziehend; auch hier bewahren sie ihren epithelähnlichen Charakter, das ganze gleicht dem Bilde von Krebszapfen ohne Verhornung und ohne Krebsperlenbildung (Taf. II, Fig. 2). Nur tritt uns hier eine bedeutsame Erscheinung entgegen. Mitten in einem compacten Zellstrang sieht man hie und da eine Zelle in ihrem Contour undeutlich werden, bezw. den von einer Zelle einzunehmenden Platz durch eine bläuliche (mit Thionin röthliche) Masse ausgefüllt, gegen welche die sonst rosa gefärbten (mit Thionin blauen) Protoplasmaleiber der übrigen Tumorzellen scharf abstechen. Hie und da ist ein Kern oder sind Reste eines solchen in schleimiger Masse noch wahrnehmbar (Taf. II, Fig. 2a'), in der weitaus grössten Ueberzahl aber schwinden diese vollständig und man sieht lediglich solche schleimerfüllte Lücken (Taf. II, Fig. 2a) in den sonst ganz compacten Zellsträngen. Hand in Hand mit dem Kernschwund geht ein Grösserwerden der Hohlräume, vielleicht bedingt durch eine derartige Degeneration zweier oder mehrerer benachbarter Zellen, vielleicht auch durch Aufquellen einer einzigen. Zu

entscheiden ist dies nicht, da man meist schon grössere, ganz schleimerfüllte Hohlräume ohne Kern zu Gesicht bekommt. Die Form derselben ist stets eine rundliche oder ovale, nie eine längliche oder gestreckte, so dass man auf eine Kugel- oder sphärische Form schliessen darf. Ihre Grösse wechselt von etwas über Zellgrösse (an den Stellen, wo sie noch Kerne zeigen) bis zu einer derartigen, dass die zelligen Stränge zu einer einfachen oder doppelten Reihe von Zellen rareficirt werden. Auf Querschnitten von gerade an solchen Stellen getroffenen Zellsträngen sieht man dann einen doppelten oder gar einfachen Zellring, scharf abgegrenzt gegen das schleimhaltige Lumen. Es resultirt daraus wieder ein dem Aussehen der Schilddrüsentubuli, oder eines Speicheldrüsenausführungsganges ähnliches Bild. Wo die Veränderung an mehreren von nur sehr spärlichem Zwischengewebe von einander geschiedenen, sehr nahe an einander liegenden Zellsträngen vor sich geht, oder wo in einem sehr dicken Strange mehrere solche Hohlräume sich etablirt haben, oder auch wenn ein mehrfach gewundener Strang an mehreren Stellen, von denen gerade eine jede solche einen Hohlraum aufweist, vom Schnitt getroffen wird, überall da ergaben sich Bilder, welche jenen Stellen des centralen Haupttumors, bei deren Besprechung jene eigenthümlichen, von den übrigen Tumorbestandtheilen scheinbar vollständig differenten schleimerfüllten Hohlräume erwähnt wurden, ausserordentlich ähnlich sind, bezw. vollständig identisch mit ihnen erscheinen.

Der centrale Tumortheil erweist sich nun, schon seiner Lage nach, ferner in seinem histologischen Verhalten und dem Fehlen jeglichen Restes normaler Organe als der ältere Tumortheil; der die soeben beschriebenen Gebilde enthaltende Abschnitt dagegen erscheint seiner peripherischen Lage nach, ferner durch seine stark zellige Wucherung und insbesondere durch das sichtbare Vordringen in noch vorhandenenes normales Gewebe als weitaus jünger. Demgemäss ist die Ansicht nicht unberechtigt, dass, so wie der centrale Haupttumor nicht nur genetisch, sondern auch morphologisch das spätere Entwickelungsstadium darstelle, so auch wenigstens ein Theil jener Hohlräume des Centraltumors aus solchen degenerirenden, schleimig aufquellenden Zellen entstehe, wodurch ein Genese dieser schleimerfüllten Hohlräume aus Zellen resultirt.

Für einen Theil dieser Hohlräume ist also diese Genese anzunehmen, für einen anderen werden wir bei Besprechung des dritten Tumorhaupttheiles zu einer anderen Genese geführt werden. — Ich muss noch bemerken, dass ich in diesem Antheil auch Reste der Submaxillardrüse antraf, von welchen später die Rede sein wird.

Wir wollen uns jetzt dem dritten Haupttheil des Tumors zuwenden. Wie erinnerlich, unterscheidet sich derselbe nur unwesentlich von der Hauptmasse des sonstigen Tumors; er ist nur härter, dunkler grau, homogen in seiner Struktur, indem er keine Felderung durch bindegewebige Septen zeigt. Schon makroskopisch schien er demnach lediglich aus knorpelähnlicher,

„hyaliner" Substanz zu bestehen. Diese Vermuthung bestätigt sich denn auch im mikroskopischen Verhalten: das Hyalin bildet in der That die Hauptmasse dieses Tumortheiles. Wir sehen nehmlich, wie im centralen Tumor an manchen schmalen Septen, so hier an ganz compacten Massen, einen Uebergang von fibrillärem Bindegewebe in Hyalingebilde. Die Uebergänge finden vom Rande der zu besprechenden Tumorpartie nach dem Centrum graduell zunehmend statt. Das Bindegewebe wird immer kernärmer, zugleich verschwindet die hellrosa Farbe bei Hämatoxylin-Eosin-Tinction und die fibrilläre Beschaffenheit, bis zum Schluss das Ganze zu einer stellenweise völlig kernlosen, strukturlosen, homogenen, bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung hochrosarothen (nach van Giesen hellrosa, mit Thionin hellblauen) compacten Masse geworden ist. Hie und da zeigt sich in dieser noch eine Sonderung in sehr breite und sich durchflechtende Balken (ähnlich wie in den zelllosen Theilen des Centraltumors), an anderen Stellen zeigen sich spärliche Bindegewebskerne.

Wenn wir sagten, diese Masse bilde den Hauptbestandtheil dieser Tumorpartie, so ist damit nicht gemeint, sie sei der einzige. Es giebt auch hier einen zweiten Componenten, auch hier ist derselbe zelliger Natur, doch tritt er, verglichen mit dem centralen Haupttumor oder gar mit den zellreichen Partien des fingerförmigen Fortsatzes, gegen die anderen Componenten eben sehr zurück. Die Zellen erscheinen hier in den spärlichen, vom hyalinen Gewebe übrig gelassenen Lücken als durch die Härtung etwas von denselben retrahirte Zapfen von verschiedener, meist nur geringer Mächtigkeit. Auch hier sieht man inmitten compacter Schläuche einzelne oder mehrere Zellen undeutlich werden und verschleimen. Oefter aber biegen von compacten Strängen kleinere Ausläufer, aus wenigen hinter einander gereihten Zellen bestehend, in die compacte hyaline Masse ein, schnüren ein Stück derselben ab und schliessen es in sich ein. So bekommt man Bilder, welche einem Harnkanälchen mit hyalinem Cylinder morphologisch und auch tinctoriell nicht unähnlich sind.

Nun ist aber das homogene Gewebe nicht durchgehends Hyalin; wie am centralen Haupttumor, so sehen wir auch hier eine Aenderung des tinctoriellen Verhaltens eintreten. Wir bemerken Complexe, welche sich mit Hämatoxylin-Eosin blau, mit Thionin roth färben, also wieder als schleimig zu erkennen geben. Die meisten dieser Stellen zeigten keine scharfe Abgrenzung gegen die hyalinen Partien. Nun kann es vorkommen, dass die Abschnürung eines Stückes der compacten Umhüllung durch eine von einem Zellstrang abzweigende Zellreihe gerade an einer solchen schleimigen Stelle geschieht, woraus sich Bilder ergeben, wo einer tubulösen Drüse ähnlich gruppirte Zellen ein schleimerfülltes Lumen umgeben: und nun haben wir eine Erklärung für einen Theil der drüsenähnlichen Bildungen, nehmlich ihre Entstehung durch Einwachsen von Zellen in schleimig umgewandeltes Bindegewebe, also nur ein späteres Stadium der vorhin beschriebenen harnkanälchenähnlichen Formation.

Oder aber wir sehen die Aenderung des tinctoriellen Verhaltens ganz

abrupt, scharf abgegrenzt eintreten. Sie geht dann auch morphologisch weiter, indem nicht wie früher das Gewebe seine homogene Struktur beibehält, sondern geradezu verflüssigt wird. Dann zieht sich die schleimige Flüssigkeit, compact oder feinkörnig geronnen, von der eine mehr oder weniger scharfe Grenze, meist einen kreisförmigen Contour bildenden hyalinen Umhüllung zurück.

Die daraus resultirenden Bilder gleichen dann vollständig jenen, welche wir bei Besprechung des Haupttumors als schleimerfüllte Hohlräume innerhalb zellarmen oder zellenlosen hyalinen Balkenwerkes geschildert haben. Für diese letzteren mussten wir, im Gegensatz zu den innerhalb zellreicher Complexe gelegenen und unserer Annahme nach der Umwandlung von Zellen ihren Ursprung verdankenden Hohlräumen, eine Erklärung schuldig bleiben. Wir glauben dieselbe jetzt geben zu können, indem wir dieselben also von multipler circumscripter schleimiger Umwandlung homogener compacter Masse herleiten.

Damit hätten wir die rein morphologische Untersuchung der verschiedenen Theile dieses Tumors abgeschlossen, auf Grund welcher wir uns berechtigt erachten, in der Hauptsache dem Tumor die Diagnose „Cylindrom" zuzuerkennen. Zugleich sind wir bereits bei dieser Gelegenheit zu aus unseren morphologischen Beobachtungen zu folgernden Schlüssen in Betreff der genetischen Verhältnisse einiger Componenten dieses Tumors gelangt. Fassen wir diese bis jetzt erworbenen Beobachtungen und Annahmen zusammen, so ergiebt sich bezüglich der einzelnen Componenten kurz Folgendes.

Der Tumor besteht 1) aus faserigem Bindegewebe, welches die gröberen Septen, 2) aus epithelähnlichen Zellen, welche stellenweise die Hauptmasse des Tumors, 3) aus hyalin-schleimigem Balkenwerk, welches ebenfalls stellenweise die Hauptmasse, an anderen Orten einen charakteristischen Bestandtheil liefert, und 4) aus eigenthümlichen, diffus und regellos vertheilten, schleimerfüllten Hohlräumen.

Was die erste Componente betrifft, so haben wir deren Hervorgehen aus Bindegewebe, theils präexistirendem, theils neugebildetem, bereits dargethan.

Was die hyalin-schleimige, so charakteristische und stellenweise schon makroskopisch dem Ganzen ihr Gepräge aufdrückende Substanz anbelangt, so konnten wir an allen ihren Standorten ihre Zugehörigkeit zum Bindegewebe und ihre Abstammung von diesem beobachten.

Betreffs der Genese der eigenthümlichen Hohlraumbildungen sind wir ebenfalls zu folgenden definitiven Resultaten gekommen. Ein Theil von ihnen ist Zellprodukt, indem er einer Metamorphose der zelligen Elemente des Tumors (Aufquellung mit Kernschwund und Verschleimung, Auseinanderdrängen der Nachbarzellen) seine Entstehung verdankt.

Ein anderer Theil, und zwar wahrscheinlich der vorwiegende, ist dagegen bindegewebiger Genese, und dies in verschiedener Weise. Einmal durch directe circumscripte schleimige Umwandlung hyaliner Substanz, die bis zur Erweichung und Verflüssigung geht; oder durch Abschnürung schleimig sich umwandelnder Theile von hyaliner Grundsubstanz durch in dieselbe eindringende Ausläufer von Zellsträngen, welche um die abgeschnürten Theile zellige Mäntel bilden.

Wir haben also von den bis nun besprochenen Gebilden den grössten Theil als genetisch mit dem Bindegewebe zusammenhängend gefunden, nur einen kleinen Bruchtheil mit den zelligen Elementen in Beziehung gebracht. Auf diese letzteren concentrirt sich nun unser Hauptinteresse, und wir trachten nun, ihrer Genese näher zu treten.

Aus morphologischen Merkmalen, nehmlich aus der epithelähnlichen Gestalt der Zellen, sowie aus den häufig vorkommenden drüsenähnlichen Formationen ohne weiteres auf eine epitheliale Genese zu schliessen, ist ja unstatthaft. Andererseits den Ausgangspunkt der zelligen Wucherung aus Mangel an directen Beweisen für die epitheliale Genese in's Bindegewebe oder die Endothelien zu versetzen, geht auch nicht an; denn positive Beweise hiefür sind ja nicht vorhanden, und auch das epithelähnliche Aussehen und die drüsenförmige Anordnung der Zellen spricht dagegen.

Um die Abstammung der Zellen dreht sich aber zugleich die Frage nach der eigentlichen Natur des ganzen Tumors. Denn von allen seinen Componenten bilden die zelligen Theile das hauptsächlich Active; dies wird, ausser durch das Vorhandensein wenn auch spärlicher Mitosen, bewiesen durch das directe Vordringen zelliger Gebilde in die intacte Umgebung und die prompte Reaction der letzteren: Kleinzellige Infiltration.

Von epithelialen Gebilden, die dem Tumor als Ausgangspunkt dienen konnten, kam hier ausser der Haut, welche aber nach klinischen Angaben intact über den Tumor hinwegzog, nur die Glandula submaxillaris in Betracht. Makroskopisch war aber in dem exstirpirten Präparat nichts von ihr zu sehen. Auch mikroskopisch suchte ich lange vergebens nach Resten von ihr, bis ich deren endlich doch fand, und zwar an einer Stelle an dem fingerförmigen Fortsatz des Haupttumors, ebenda wo auch quergestreifte Musculatur in verschiedenen Stadien der Zerstörung, veranlasst durch das Vordringen von jungen Tumorzellen, von uns gefunden wurde. Wir betonten schon, dass wir diese Partien für die jüngsten halten, und sehen nun auch an der Drüse analoge Vorgänge sich abspielen, wie an der quergestreiften Musculatur.

Die Drüse, oder besser gesagt ihre Reste, sind weit auseinander geworfen durch vordringende Tumormassen. Meist bieten diese letzteren das Bild zelliger Zapfen dar, entweder ganz compact oder die oft erwähnten, kleineren oder grösseren, mit Schleim oder Hyalin erfüllten Hohlräume zeigend. Meist gelangen diese Stränge in geschlossener Masse an irgend eine Gruppe von Drüsenacinis heran. Die Zellstränge senken sich nun in Form eines gegen diese Gruppen von Acinis convexen Buckels in dieselbe ein. Der Körper dieses Buckels wird von den Tumorgebilden geliefert, seine Begrenzung bildet das Bindegewebe der Drüse, und zwar zunächst in Form eines dichteren Bindegewebswalles oder eines gröberen Gefässes, sodann immer schmäler werdend, bis zum Schluss nur mehr eine lang ausgezogene Bindegewebsfaser mit spindeligem, stark tingirten Kern oder ein feinstes Capillargefäss die Grenze zwischen Tumor und Acinus bildet. Der Effekt dieses activen Andrängens der Zellzapfen gegen die präexistirenden Gewebe äussert sich aber nicht nur am Bindegewebe und den Gefässen, sondern auch am Drüsenparenchym. In dem Maasse nehmlich, als die Scheidewand verschmälert wird, verfällt auch der Acinus, oder eine ganze Gruppe von solchen dem Schwund, der reinen Atrophie. Der Kern der einzelnen ihn zusammensetzenden Zellen bleibt zwar bis zum Schluss deutlich und tingirt sich etwas stärker als de norma, aber das Protoplasma schwindet, so

dass ein Acinus successive auf die Hälfte, ein Drittel, Fünftel u. s. w. seines ursprünglichen Volumens gebracht wird und schliesslich eine ganze Gruppe von Acinis sich nur als neben einander verlaufende, auf's Höchste comprimirte, mit stark gefärbten Kernen versehene, schmale Zellreihen präsentiren. Während dieses ganzen Vorganges bleibt aber, wie erwähnt, der eigentliche Tumor von den Parenchymresten durch einen, wenn auch noch so schmalen Bindegewebsrest oder eine, wenn auch stark comprimirte Capillare streng geschieden; nie kommt es also zu einem directen Hineinwachsen von Tumorzellen in atrophirende Drüsenacini, sondern erst wenn letztere vollständig verschwunden und nicht einmal mehr in Form von schmalen Kernreihen angedeutet sind, nehmen Tumormassen ihren Platz ein.

Da erschien es mir nun von höchstem Belang, dass ich in diesen Partien hie und da auch folgende abweichenden Bilder sah. Es giebt nehmlich auch noch relativ intacte Drüsenantheile, mit normal grossen Acinis in den bekannten verschiedenen Secretionsphasen der Speicheldrüsen. Die Drüsenepithelien präsentirten sich hier vollständig intact mit scharf von einander geschiedenen Contouren, granulirtem Protoplasma und bläschenförmigem, schön blau sich färbenden Kern. An 5 oder 6 Stellen sah ich nun in unmittelbarer Nachbarschaft solcher normaler Acini, ihnen direct angelagert, ohne jegliche Andeutung einer trennenden Bindegewebsfaser oder Capillare, und ohne auf die Acini irgend welchen sichtbaren Compressionseffekt auszuüben, deutliche Tumormassen. An der Gruppirung zu einem vielzelligen Strang, jede Zelle mit schwarzblau gefärbtem Kern und spärlichem Protoplasma, waren diese Gebilde als Tumormasse kenntlich, besonders aber durch das Vorhandensein kleinster, kaum über zellgrosser Lücken, erfüllt mit dem schon oft erwähnten hellbläulichen Schleim und eventuell einem bis zwei undeutlichen, verschwommenen Kernen.

Wollte man nun annehmen, dass es sich auch an diesen Stellen um nichts Anderes handle, als um ein Vordringen von Tumormassen gegen eben noch intacte

Drüsenacini, so wäre dem das Verhalten der übrigen, vom Tumor durchwucherten Drüsentheile entgegenzuhalten: denn überall, wo sonst noch intacte Acini und etwa zugleich Tumormassen in ihrer Nachbarschaft sich finden, sehen wir dieselben, wie erwähnt, durch mehrere Lagen von Bindegewebsfasern, also eine dicke Trennungsschicht, von einander abgegrenzt. Wo aber andererseits Tumor und Drüsenreste in so nahe Beziehung treten, sehen wir die letzteren stets atrophiren und sogar zum völligen Schwund kommen, bevor an ihren Platz Tumormassen gelangt sind; so lange nur eine Spur von, wenn auch noch so atrophischer Drüsensubstanz vorhanden ist, vermisst man nirgends ein deutliches, wenn auch zartes, trennendes Gebilde — wie dies ja auch schon erwähnt wurde.

Ich schliesse daraus, dass es sich bei der zuletzt beschriebenen Veränderung um nichts Anderes handle, als um wenige, noch erhalten gebliebene Ursprungspunkte des Tumors. Die vielen anderen derartigen Ausgangspunkte desselben sind eben seinem schrankenlosen Wachsthum zum Opfer gefallen, und die wenigen erhalten gebliebenen finden sich ja auch an Stellen, welche wir als die jüngsten und peripherischsten des ganzen Tumors erkannt haben.

Damit wären wir nun auch zu einer definitiven Ansicht über die Genese des vierten und wichtigsten Tumorbestandtheiles, der epithelähnlichen Zellen und der von ihnen zum Theil abstammenden Hohlräume gekommen und vindiciren den Zellen des Tumors eine directe Abstammung von den Drüsenalveolarepithelien.

Ich halte also den Tumor für einen epithelialen, für ein Carcinom. In diesem Fall kommt aber nicht, wie gewöhnlich, durch Bildung solider Zellmassen ein Drüsenkrebs oder Markschwamm, sondern durch das eigenthümliche Verhalten der Zellen sowohl, als auch durch die Veränderungen des Bindegewebes ein Tumor zu Stande, welchen man, wie dies ja in ähnlichen, allerdings andere Organe betreffenden Fällen von anderen Autoren schon geschehen ist, als Carcinoma cylindromatosum oder Cylindroma carcinomatosum bezeichnen kann. Durch diese Bezeichnung wäre alsdann

das morphologische, wie das histogenetische Verhalten dieses Tumors zum Ausdruck gebracht.

II. Th. H., 52 Jahre alt, Hutmachersgattin, wurde am 3. December 1896 auf die Klinik Gussenbauer aufgenommen (Z. 16, Prot. No. 364).

Die Anamnese ergiebt: Vater der Patientin ist an Herzschlag, Mutter an Herzwassersucht gestorben. Von 3 Geschwistern starben 2 an unbekannter Krankheit, eine Schwester lebt. Patientin hat im Alter von 4 Jahren an Nervenfieber gelitten, sonst war sie stets gesund. Sie bekam mit 15 Jahren die Menses, die sie erst im Alter von 51 Jahren verlor. Sie ist seit 26 Jahren verheirathet, hat sechsmal geboren und einmal abortirt. Zwei Kinder starben an den Folgen der schweren Entbindungen, eines 16 Wochen alt lungenkrank, drei leben und sind gesund.

Vor 8 Jahren litt Patientin an Zahnschmerzen im rechten Unterkiefer, wobei auch die Drüsen an der rechten Halsseite nahe dem Unterkiefer angeschwollen waren.

Vor 4 Jahren, als sie abermals an Zahnweh litt, bemerkte sie einen mandelkerngrossen, derben, harten Knoten über dem rechtem Unterkieferaste, der ihr jedoch keine Beschwerden verursachte. Er nahm allmählich an Grösse zu, soll jedoch seit ½ Jahr etwas kleiner geworden sein (!). Seit zwei Monaten ist Patientin durch brennende Schmerzen gequält, welche vorwiegend die Zungenspitze befallen und sich von da auf den Mundboden, den rechten Arcus palato-glossus und den weichen Gaumen erstrecken. Druck auf die vergrösserte Glandula submaxillaris ruft die Schmerzempfindungen hervor, bezw. steigert die vorhandenen. Zur Zeit der Parästhesien ist die Geschmacksempfindung an der vorderen Seite der Zunge für saure, süsse, gesalzene Speisen herabgesetzt oder aufgehoben. Ausserdem klagt Patientin über Gefühl von Trockenheit in der rechten Mundseite. Die rechte Caruncula sublingualis ist gegenüber der linken verkümmert. Zeitweilig bestehen auch ausstrahlende Schmerzen in der rechten Schläfe und im rechten Ohr.

Die Gegend der rechten Submaxillardrüse erscheint als Geschwulst von der Grösse eines Hühnereies, von unregelmässiger Gestalt, so dass der breitere Pol der Geschwulst unter dem Unterkiefer aussen am Halse, der schmälere, mehr zugespitzte am Boden der Mundhöhle zu tasten ist. Die Geschwulst umgreift so den rechten Unterkieferast, ist aber frei beweglich und nirgends mit der Umgebung verwachsen. Sie ist von weicher, elastischer Consistenz.

Klinische Diagnose: Carcinom der Glandula submaxillaris.

Therapie: 7. December Operation (Prof. Gussenbauer) in gemischter Narkose. Schnitt durch die Haut, das Platysma, die Fascia colli 2 cm unter dem rechten Unterkiefer und parallel mit diesem etwa 8 cm lang. Der Tumor wird exstirpirt, dabei auch ein Theil der Schleimhaut der Mundhöhle entfernt und mehrere Ligaturen angelegt. Wegen der starken Spannung konnte die Mucosa oris nicht genäht werden. Seidenknopfnähte der Haut. Jodoformgaze-Contentiv-Verband. (Dauer der Operation ½ Stunde.)

Gurgelwasser: Kali chloricum.

12. December Verbandwechsel, Erneuerung des Tampons, geringe Secretion.

14. December Verbandwechsel, Entfernung der Nähte, geringe Secretion.

17. December Verbandwechsel, Naht reactionslos. Entfernung des Tampons. Geringe eitrige Secretion. Auswischen der Wunde mit Carboltupfern. Einführung eines frischen Tampons. Flanellbindenverband.

21. December geheilt entlassen.

Pathologisch-anatomischer Befund.

Das in meine Hände gelangte Präparat stellt einen Tumor von etwas unter Hühnereigrösse, röthlich-grauer Farbe, wechselnder sonstiger Beschaffenheit dar. An manchen Stellen ist seine Oberfläche glatt, an anderen fein-, an anderen grobhöckerig. Auf Durchschnitten erkennt man bald Stellen mit homogenem Gefüge, bald solche mit klein- und grossalveolärem Bau (wie beim ersten Tumor bedingt durch Ineinandergreifen weisslich glänzender Septen und homogener, röthlich-grauer Tumormasse) — alle diese Theile von bedeutender, oft knorpelharter Consistenz, andere Theile dagegen viel weicher. Die Beschaffenheit ist eine sehr wechselnde, dieser Wechsel erfolgt bald übergangsweise, bald sehr abrupt.

Den Tumormassen hängen in ihrer Peripherie ziemlich beträchtliche Mengen von Fettläppchen, einige kleine Gefässe, ein etwa 1 ccm messendes Stück quergestreifter Musculatur, sowie noch mehrere andere kleinere musculöse Theile an; ferner finden sich an 2 oder 3 Stellen Gebilde, welche sich durch ihre rothbraune Farbe, weiche Consistenz und regelmässigen Aufbau vom Tumor sowohl, wie auch von der quergestreiften Musculatur ziemlich scharf abgrenzen, die aber wegen ihrer Kleinheit (sie sind kaum erbsengross) nicht ohne weiteres makroskopisch zu classificiren sind und nur vermuthungsweise als Theile der Submaxillardrüse vorläufig bezeichnet werden konnten.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Untersuchung des spärlich abstreifbaren Saftes von der frischen Schnittfläche ergab auch hier wieder ganz analoge Zellformen wie im ersten Falle: mässig grosse Zellen mit relativ spärlichem Protoplasma, grossem bläschenförmigem, scharf abgegrenztem Kern und 1—2 stark lichtbrechenden Kernkörperchen, so dass wieder die Annahme einer epithelialen Geschwulst nahegelegt wurde.

Die genaue mikroskopische Untersuchung (ausgeführt nach ganz gleichen Methoden der Fixirung, Härtung, Einbettung und Färbung wie im ersten Falle) ergab nun ganz ähnliche morphologische Verhältnisse wie im Fall I.

Der Tumor besteht aus bindegewebigen Septen, homogenem, hyalin-schleimigem Balkenwerk, epithelähnlichen Zellen und schleimerfüllten Hohlräumen in wechselnder Vermischung und mit wechselnder Prävalenz bald der einen, bald der anderen Componente. Auch hier waren die Schwierigkeiten betreffs der Frage nach der Genese in Bezug

auf 3 dieser 4 Componenten bald gelöst. Man sah das Vordringen des Tumors gegen seine Umgebung, besonders gegen die Musculatur und konnte Septirung in einzelne Lappen und Läppchen durch gröbere Bindegewebsfasern und feinere Fibrillen constatiren. Man sah dieselben sich in den Tumor einsenken und dabei direct der hyalinen oder schleimigen Degeneration verfallen, kennbar an dem genugsam erörterten strukturellen und besonders tinctoriellen Verhalten. Man sah wieder ganz diffus homogene Partien mit schleimiger Einschmelzung und partieller circumscripter Verflüssigung, wodurch ein Theil der eigenthümlichen schleimerfüllten Hohlräume in seiner Genese aufgeklärt war. Man sah ferner wieder die schleimige Umwandlung der Zellleiber mit Kernschwund mitten in sonst compacten Zellzapfen, ihre zunehmende Aufquellung mit Compression der Nachbarzellen, so dass auch hier wieder ein Gitterwerk weiter, schleimerfüllter Lacunen mit spärlichen, trennenden Zellzapfen sich ergab, also die Erklärung dieser Hohlräume auf mehrfache Weise möglich war.

Auch die Zellen waren denen des ersten Falles nach Struktur im Einzelnen und Varietät der Anordnung im Allgemeinen ganz ähnlich. Im Einzelnen entsprachen sie dem Bild des Ausstreifpräparates als epithelähnliche Zellen; in Bezug auf ihre Anordnung sah man sie wieder zu Zapfen gruppirt, welche solid oder mit schleim- oder hyalinerfüllten Hohlräumen versehen waren. Die Entstehung letzterer erklärte sich wieder durch Degeneration und Aufquellung einzelner oder mehrerer Zellen, oder durch Abschnürung und Einschliessung von Theilen des hyalinen Balkenwerks durch kleine Zellstränge. Daraus ergaben sich also drüsenähnliche Bilder, deren Erklärung mit der entsprechenden im 1. Falle identisch ist.

An manchen Stellen prävalirt auch hier weitaus das massige hyaline Balkenwerk gegenüber den hier weit auseinander gedrängten spärlichen Zellen.

Die Ableitung dieser verschiedenartigen zelligen Bildungen auf die einfachste unter ihnen, den soliden Zellzapfen, ferner diejenige der vorher besprochenen Gebilde auf das Bindegewebe, die passive Rolle der letzteren, die active der ersteren, die Classificirung des Tumors als Cylindrom schlechtweg standen also bald fest. Es ergab sich nur wieder die gleiche Schwierigkeit in der Beantwortung der Frage nach der Genese der zelligen Theile. Auch hier konnte man nicht direct aus Morphologie und Anordnung auf epitheliale Genese schliessen, sondern war wieder eine solche erst zu suchen gezwungen.

Da ich aber in diesem Falle Theile der Submaxillaris schon makroskopisch mit Wahrscheinlichkeit vermuthen und erblicken konnte, war mir mein weiterer Weg vorgezeichnet, und ich untersuchte nun an Schnitten lückenloser Serien sämmtliche derartigen in Betracht kommenden Anhängsel des Tumors. Dieselben erwiesen sich in der That als Drüsentheile. Theils waren sie auf weite Strecken hin vollständig normal, was schon einen Unterschied gegen den 1. Fall bedeutet; ganze Gesichtsfelder, ja ganze Serien boten das Bild gesunder Submaxillardrüse — theils waren sie in verschiedener Weise pathologisch verändert.

Es fanden sich nehmlich auch Partien, welche den krankhaft veränderten Drüsentheilen des I. Falles glichen; dieselben boten demgemäss das Bild einer regellosen Durchwucherung des Drüsenparenchyms durch vordringenden Tumor. Wieder sah man die Verdrängungserscheinungen, das Vordringen von soliden oder mit Hohlräumen erfüllten Tumormassen in Form convexer Buckel gegen das langsam der Atrophie anheimfallende Drüsenparenchym, wobei ganz wie früher das die Drüsenacini umspinnende Bindegewebe und die Gefässe länger persistiren, als das Drüsenparenchym; daher sehen wir auch hier wieder allerorten die scharfe Trennung von Tumor und Drüse bis zum völligen Schwund der letzteren. Die eben besprochenen Partien gehen ganz allmählich in normale über, was eben dem schrittweisen Vordringen des Tumors entspricht. Hie und da werden die vordringenden Tumorzüge von einer kleinzelligen Infiltration begleitet, die an manchen Stellen bis zur Einschmelzung des präexistirenden Gewebes führt, so dass hier Zellzapfen ganz frei inmitten der Leukocytenmasse zu liegen scheinen.

Bei genauerer Durchsicht der scheinbar normalen Drüsenpartien nahm man nun aber auch hier, auf den ersten Anblick anscheinend ganz regellos mitten im Parenchym Ansammlungen von Leukocyten wahr. Diese Infiltrationen folgten nun nicht etwa den Blut- oder gröberen Lymphgefässen, sondern liessen sich stets in evidente Beziehung zu Drüsenausführungsgängen bringen. An Serienschnitten sah man nehmlich das Infiltrat entlang den grösseren, meist den gröbsten Ausführungsgängen fortkriechen. Die Leukocyten bilden um die Gänge einen breiten, ringförmigen Wall, oder auch eine Ansammlung auf der einen Seite derselben. Eine bestimmte histologische Grenze für die Ausdehnung dieser ring- oder strangförmigen Infiltrate lässt sich nicht angeben. Ist am Schnitt der Gang quergetroffen, so grenzen sich die Infiltrate mit nicht immer gleich bleibender Schärfe gegen die einfach bindegewebige oder drüsige Umgebung ab. Verfolgt man solche Querschnittsbilder durch ganze Serien, so kann man auch die Infiltrate, bisweilen durch 30—40 Schnitte, den gleichen Ausführungsgang begleiten sehen. Sie sind hiebei von den gröbsten Ausführungsgängen angefangen in der ganzen Längsausdehnung des secernirenden Systems continuirlich längs der Speichelröhren und der Schaltstücke, ja mitunter bis mitten in das die einzelnen Drüsenalveolen trennende spärliche Bindegewebe verfolgbar.

Dieser Befund hatte etwas ungemein Charakteristisches und war sehr auffällig inmitten dieser sonst ganz und gar intacten Drüsentheile. Es lag sehr nahe, in den von diesen Infiltraten betroffenen Bezirken der scheinbar normalen Drüse am Parenchym Abnormitäten zu vermuthen, welche nur auf den ersten Blick nicht offen zu Tage liegen mussten. Daraufhin untersuchte ich nun auf Serienschnitten alle derartigen Infiltrate, deren ich ansichtig werden konnte, ferner die epithelialen Gebilde zwischen ihnen und um sie herum, also in erster Linie die Ausführungsgänge.

Dabei stellte sich's zunächst heraus, dass die Infiltrate ihre grösste Breitenausdehnung und ihre grösste Intensität stets an mittelgrossen oder grösseren Ausführungsgängen haben; sie nehmen von da gegen beide Seiten des secernirenden Parenchyms, also insbesondere gegen das eigentliche Drüsenparenchym stets an Intensität ab. Die eigentlichen Drüsenacini oder -Alveolen waren denn auch überall, auch an den spärlichen infiltrirten Stellen, in jeder Beziehung vollständig normal, abgesehen von hie und da constatirbarer Hypersecretion eines zähigen, glasigen Schleims.

Dagegen fanden sich sehr auffallende Veränderungen an den Ausführungsgängen gröberen und feineren Calibers, welche im infiltrirten Gewebe lagern. Unter 9—10 genau studirten und auf Schnittserien verfolgten derartigen Infiltrationen konnte ich diese Veränderung an den Speichelgängen in wechselnder Intensität 5—6 mal, also in über der Hälfte der Beobachtungen, feststellen, besonders deutlich an folgender, sogleich genauer zu beschreibender Stelle.

Wir verfolgen an einer Serie hinter einander folgender Querschnitte einen Ausführungsgang sehr groben Calibers. In seiner ganzen bis nun verfolgten Ausdehnung zeigte derselbe normales Verhalten: seine epitheliale Auskleidung ist (Taf. II, Fig. 3 a), wie es diesem grossen Caliber entspricht, eine deutlich zweischichtige und besteht aus hohen, von einander und vom Lumen deutlich abgegrenzten Cylinderepithelien mit grossem, ovalem, mehr peripherisch, d. h. vom Lumen abgelegenen Kern. Das Lumen ist, einer fast reinen Querschnittsrichtung entsprechend, ganz leicht elliptisch, fast kreisrund; leer oder mit Schleim erfüllt. — Nachdem man diese Verhältnisse in stets gleich bleibender Weise durch 20—25 Einzelschnitte hindurch constatiren konnte, bemerkt man nun auf einem Schnitt an einer Stelle der Wand dieses Ausführungsganges eine kolbige Verdickung derselben an ihrer Aussenseite; diese Verdickung besteht aus einer grösseren Menge von Epithelien, welche ein Vielschichtigwerden der epithelialen Auskleidung vortäuschen. Das Lumen bleibt dabei ganz regelmässig oval; der Zellhaufen ist solid.

Dies Bild hat bei dem Umstand, dass der Schnitt nicht rein quer geführt ist, an sich allein noch keine Bedeutung. Geht man aber successive zu den nächsten Schnitten, so sieht man den Zellhaufen nicht kleiner werden und verschwinden, sondern immer mehr wachsen. Er bleibt zunächst noch solid, am 3. oder 4. folgenden Schnitt aber erhält er ein Lumen dadurch, dass sich die ihn zusammensetzenden Zellen wieder in schöner Regularität zweischichtig und cylindrisch gruppirten. An einem dieser Schnitte lässt sich das continuirliche Einmünden dieses Lumens in das Hauptlumen des Speichelganges mit Sicherheit feststellen.

Man könnte also aus den bis jetzt beobachteten Bildern den Eindruck empfangen, als habe sich bei der Härtung oder sonstwie der betreffende Ausführungsgang an einer Stelle seiner Wand in toto gefaltet, und die Bilder seien nicht anders als durch in verschiedenen Niveaux und in verschiedenem Sinne erfolgte Kappschnitte zu Stande gekommen. Daran wäre allerdings

nur dann festzuhalten, wenn auch in den folgenden Schnitten das Lumen der Ausbuchtung mit dem Hauptlumen in Verbindung bliebe, oder wenn dasselbe mit den umsäumenden Zellen ebenso gradatim, wie wir es erscheinen sahen, auch wieder verschwände. Dem ist aber nicht so.

Gleich in dem nächsten Schnitte (Taf. II, Fig. 3b) nach jenem, in welchem man den continuirlichen Zusammenhang beider Lumina, sowie den ihrer begrenzenden Epithelien sah, ist von dem Lumen der Ausbuchtung überhaupt nichts mehr da. Dagegen existiren noch die vorher das Lumen einschliessenden Epithelien, aber nicht cylindrisch geformt und regulär im Kreise gestellt, sondern äusserst polymorph und ohne irgendwie zu deutende typische Anordnung. Diese so verschieden geformten Zellen bilden nun insgesammt einen nahezu soliden Zapfen, an diesem Schnitt noch mit der regulären, zweischichtigen epithelialen Auskleidung des Speichelganges in continuirlichem Zusammenhang, am nächsten Schnitt schon ganz von ihr getrennt. Dieser compacte Zellhaufen liegt nun isolirt inmitten der dicht infiltrirten Umgebung. Zu gleicher Zeit, d. h. am selben Schnitt und noch mehr in den nächstfolgenden, ändert sich auch sofort die solide Beschaffenheit dieses Zellzapfens. Der Grund hiefür liegt in dem Verhalten einzelner Zellen. Das Protoplasma derselben, bisher mit Hämatoxylin-Eosin roth gefärbt und stark granulirt, ändert seine Körnelung, nimmt eine ganz leicht angedeutete lichtblaue Färbung an, verschwimmt und quillt auf. Der Kern, an manchen dieser Zellen noch deutlich kennbar, rund oder oval, dunkelschwarzblau gefärbt, tingirt sich an anderen ebenfalls viel schwächer, wird undeutlich und verschwindet ganz. Es entstehen also inmitten des Zellzapfens Alveolen, mit Schleim erfüllt, von Zellen umgrenzt, 3—5 auf einem Querschnitt (Taf. II, Fig. 3c), ein- oder zweimal auch confluirend und dann wieder ein quergetroffenes Lumen vortäuschend.

In dieser Weise, im bunten Wechsel dieser verschiedenen Zelldegenerationsstadien zieht sich der Zellzapfen noch durch weitere 5—6 Schnitte, immer inmitten der dichten kleinzelligen Infiltration. Von dem ihm zum Ausgangspunkt dienenden Speichelgang bleibt er dabei vollständig getrennt. Im 7.—9. Schnitt nimmt er dann an Umfang beträchlich ab und verschwindet im 10. oder 11. gänzlich, was also das Enden desselben in Form einer halbkugligen Kuppe bedeutet. Die Infiltration um ihn geht continuirlich in die um den normalen Speichelgang über und verhält sich wie diese. Der Speichelgang selbst zieht nehmlich ganz für sich, vollständig normal, mit regulärer zweischichtiger epithelialer Auskleidung, inmitten der begleitenden Infiltration seiner Wege. Letztere wird übrigens schwächer und verschwindet nach weiteren 10—12 Schnitten vollständig aus der Umgebung des wieder normalen Speichelganges.

Andere Speichelgänge bieten dieselben Veränderungen in analoger Weise über 5—10—20 Schnitte sich erstreckend. Infiltrate und Epithelveränderungen verhalten sich ganz gleich wie im beschriebenen Theil, nur sind die Veränderungen nicht überall so scharf ausgeprägt.

Bei der Beschreibung und noch mehr bei unmittelbarer

Besichtigung dieser Veränderungen fällt die grosse Aehnlichkeit, um nicht zu sagen Identität derselben mit jenen Vacuolenbildungen auf, welche wir an den soliden Zellzapfen des das hyaline Bindegewebe durchwuchernden Tumors I beobachteten und welche, wie erwähnt, in gleicher Weise auch im Tumor II sich finden. (Wir führten auf sie ja einen Theil der drüsenähnlichen Bildungen in diesen Tumoren, sowie einen Theil der eigenthümlichen schleimerfüllten, charakteristischen Hohlräume zurück.) Die Aehnlichkeit ist unverkennbar.

Ich glaube nun nicht fehlzugehen, wenn ich die soeben beschriebenen epithelialen Veränderungen, beobachtet an Speichelgängen inmitten ganz normalen Parenchyms und begleitet von frischer Infiltration, als ganz junge Stadien der cylindromatösen Neubildung betrachte; als ganz jung, weil man noch ihren Ausgangspunkt vom Normalen sieht und sie ja mitten im Normalen liegen; als Theile der Neubildung, weil eben zwischen ihnen einerseits und ausgedehnten, dem Tumor angehörigen Gebilden andererseits absolut kein Unterschied constatirbar ist.

Demgemäss halte ich den Beweis für die rein epitheliale Herkunft der zelligen Elemente auch dieses Tumors II für sicher erbracht, indem ich deren Entstehungsort in die epitheliale Auskleidung der Ausführungs- und Speichelgänge der Glandula submaxillaris verlege. Auch hier rechtfertigt das schrankenlose Wachsthum des Tumors in die Umgebung mit Zerstörung derselben und die epitheliale Genese desselben in histologischer Beziehung die Bezeichnung „Carcinoma“, dazu auf Grund des morphologischen Verhaltens weitaus der meisten Antheile dieses Tumors mit dem Attribut „cylindromatosum“.

Hervorzuheben ist noch, dass auch in diesem Falle mitten im compacten Tumor eine Anzahl Nervenfasern angetroffen wurde, welche verschiedene Compressionserscheinungen darboten, und auf welche also auch hier die Schmerzen in der Nachbarschaft zu beziehen sind.

Im Folgenden fasse ich in Kürze die Ergebnisse meiner Untersuchung zusammen:

I. Die Tumoren der Submaxillarisgegend gehören nicht zu den alltäglichen. Unter ihnen nehmen an Zahl nächst den Mischgeschwülsten die Cylindrome den ersten Platz

ein. Ich konnte deren 8—9 ausfindig machen und füge hier zwei eigene Beobachtungen hinzu.

II. Der klinische Charakter dieser Tumoren ist ein wechselnder. Allen gemeinsam, ohne Ausnahme, ist das langsame Wachsthum, dessen Beginn von den Patienten oft in die Kindheit verlegt wird und sich meist über viele Jahre hinaus erstreckt. Bezüglich des Grades ihrer Bösartigkeit aber differiren die beobachteten Fälle unter einander. Santesson's und Franke's Tumoren wurden durch die Exstirpation radical geheilt. Nasse's Fall recidivirte nach der 1., unvollständig ausgeführten Operation; nach endgültig ausgeführter Exstirpation blieb der betreffende Pat. recidivfrei. Ewald's und Barth's Fälle recidivirten nach der 1. Operation, Ewetzky's Fall I recidivirte 2mal. Ewetzky's Fall II und Klebs' Fall (welche eventuell identisch sind) recidivirten 2mal und führten durch langdauernde Kachexie den Tod herbei. Dasselbe gilt für den Fall Tommasi's, in welchem bei der Autopsie obendrein noch Metastasen in den Lymphdrüsen und in der Leber zu constatiren waren.

Es ergiebt sich also: bei ungefähr gleich bleibendem histologischen Charakter eine grosse Differenz im klinischen Verhalten, so dass in einem Extrem die Tumoren relativ gutartig, im anderen sehr bösartig sein können. Wenn man nun auch in unseren Fällen wegen der Kürze der nach der Operation verflossenen Zeit kein endgültiges Urtheil über den klinischen Charakter der beiden Tumoren fällen darf, so ergiebt sich doch in beiden eine auffallende Incongruenz zwischen anatomischem und klinischem Verhalten. Da sie langsam gewachsen sind und lange Zeit nahezu stationär blieben, da die von ihnen verursachten Beschwerden sich auf rein locale Verdrängungserscheinungen, und die allerdings heftigen Schmerzen in der Umgebung sich auf mechanische Nervencompression zurückführen lassen, da ferner die benachbarten Lymphdrüsen immer frei blieben und das Allgemeinbefinden der Patienten immer ein sehr gutes war, so kann man klinisch jedenfalls von einer exquisiten Malignität nicht sprechen, wenn man auch diese Tumoren nicht als unbedingt gutartig hinstellen kann; denn die seit der Operation verflossene Zeit ist zu minimal, um nicht etwaiges Recidiviren ausschliessen zu können.

Dagegen orgiebt die histologische Untersuchung, ausser den Verdrängungs- und Compressionserscheinungen an den Nerven, ein höchst evidentes actives Vordringen der Geschwulstmassen gegen die umgebenden Gebilde; die Submaxillardrüse geht zum grössten Theil im Tumor auf, die quergestreifte Musculatur wird von ihm substituirt. — Alles Kriterien, wie sie besser ausgebildet an den malignesten Carcinomen und Sarcomen nicht angetroffen werden können. Da nun aber bei diesen exquisit malignen Tumoren das klinische Bild mit dem histologischen Befund in ganz constanter Weise sich deckt, so legt eben schon die im Gegensatz hierzu in unseren Fällen bestehende Incongruenz dieser beiden Factoren für diese 2 Tumoren eine Sonderstellung von vornherein nahe.

III. In morphologischer Beziehung bieten die Cylindrome der Submaxillargegend nichts von den für solche Tumoren anderer Körperregionen charakteristischen Befunden Abweichendes. Auch unsere Fälle reihen sich ihnen in dieser Beziehung an, und zeigen sich demgemäss aufgebaut aus zwei sich durchflechtenden Balkensystemen, von denen das eine rein zelliger, das andere hyalin-schleimiger Natur ist. Abwechselung bringen hierzu noch gröbere und feinere fibrillär-bindegewebige Septen, und als für unsere Fälle besonders charakteristisch zahlreiche, mit mucinhaltiger Flüssigkeit von verschiedenem Consistenzgrad erfüllte, regellos zerstreute Hohlräume.

IV. Betreffs der Genese der Submaxillarcylindrome stimmen bis jetzt die Autoren so ziemlich überein. Sie alle sind sich über die Bedeutung der zelligen Bestandtheile als der in histogenetischer Beziehung weitaus prävalirenden Componente klar und führen dieselben auf die Saftkanälchenzellen oder direct auf Lymphendothelien zurück; sie bezeichnen ihre Tumoren demgemäss als Sarcome und Endotheliome mit eigenthümlicher hyaliner Degeneration. Billroth giebt dabei ausdrücklich an, Uebergänge von der Drüse zum Tumor gesucht, aber nicht gefunden zu haben, und nur Nasse spricht sich nicht unbedingt gegen die Möglichkeit epithelialer Genese aus.

Dagegen glaube ich für die vorliegenden beiden Fälle von Submaxillarcylindromen, und zwar für Fall I mit grösster

Wahrscheinlichkeit, für Fall II mit Sicherheit dargethan zu haben, dass der Ausgangspunkt der zelligen Wucherung in epithelialen Gebilden zu suchen sei; für Fall I in den Drüsenepithelien der Acini der Submaxillar-Speicheldrüse, für Fall II in den Epithelien der grösseren Ausführungs- und kleineren Speichelgänge derselben Drüse.

Dieser Befund ist gegenüber der bisher bei derartigen Tumoren erhobenen ein neuer und berechtigt, im Gegensatz zu den bisher beschriebenen cylindromatösen Sarcomen oder Endotheliomen hier von **cylindromatösen Carcinomen oder carcinomatösen Cylindromen der Submaxillardrüse** zu sprechen.

V. In Bezug auf die Genese der übrigen Bestandtheile, des Hyalins der Submaxillarcylindrome insbesondere, äussern sich die Autoren in nicht zu divergenter Weise. Sie führen dessen Entstehung auf das fibrilläre Bindegewebe, auf degenerirende Gefässe und auf Umwandelung zelliger Theile zurück. Auch unsere beiden Tumoren zeigen diesen Befunden analoge Verhältniss. Die fibrillären Septen stammen vom Bindegewebe. Gleichen Ausgangspunkt haben die so charakteristischen hyalinschleimigen Balken. Durch vollständige schleimige Verflüssigung solcher Balken entsteht ein Theil der beschriebenen schleimerfüllten Hohlräume, ist also in letzter Linie mittelbarer Abkömmling fibrillären Bindegewebes. Endlich sahen wir noch einen Theil jener schleimerfüllten Hohlräume durch schleimige Umwandelung und Aufquellung einzelner Zellen entstehen, was für dieselben eine epitheliale Genese ergiebt.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel II.

Fig. 1. (Zeiss Oc. 3 Obj. C.) Uebersichtbild aus dem Tumor I. a gröberes Bindegewebsseptum, theils fibrillär, theils hyalin degenerirt (bei a'). b hyalin-schleimiges Balkenwerk, zum Theil (bei b') in directem Zusammenhang mit hyalinen Partien des Septums a. c epithelähnliche (Carcinom-) Zellen. d kleinere und grössere Hohlräume mit theils klumpig (d'), theils fädig (d'') geronnenem Schleim erfüllt.

Fig. 2. (Zeiss Obj. C. Oc. 3.) Grösstentheils solide Zellzapfen aus den peripherischen Theilen des Tumors I. a inmitten der Zellzapfen ge-

legene, mit Schleim erfüllte Hohlräume, in welchen noch stellenweise (bei a') Reste aufgequollener Zellen mehr oder weniger deutlich sichtbar sind. b kleiner drüsenähnlicher Zellzapfen.

Fig. 3. (Zeiss Obj. E Oc. 3.) Ein grösserer Ausführungsgang mit infiltrirter Umgebung aus dem mit dem Tumor II exstirpirten Submaxillardrüsenrest. a reguläres Epithel des Drüsenausführungsganges. b atypischer Epithelzellenzapfen, in continuirlichem Zusammenhang mit normalem Epithel. c kleinste schleimerfüllte Hohlräume zwischen den Zellen.

VII.

Ueber den Mechanismus des Harnblasenverschlusses und der Harnentleerung.

Von Dr. Eugen Rehfisch in Berlin.

(Mit 3 Textabbildungen.)

Der einfache, uncomplicirte Bau der Harnblase, ihre noch einfachere Function, die fast jedem Laien verständlich scheint, sollte vermuthen lassen, dass auch die Physiologie dieses Organes sich in leichter, zum mindesten nicht besonders schwieriger Weise würde deuten lassen. Allein gerade die alten und immer wieder von Neuem auftretenden Controverse über den Mechanismus der Harnentleerung geben den deutlichsten Beweis, dass gerade über dieses Capitel unter den verschiedenen Forschern keine einheitliche Anschauung herrscht. Ja sogar über die wichtigste Prämisse jeglicher physiologischen Forschung, über die Anatomie, finden wir unter den bedeutendsten Autoren, wie bei Kohlrausch, Henle, Barkow und Hyrtl die verschiedenste Auffassung. Immer wieder sehen wir die Frage auftauchen, ob der Sphincter vesicae zur Blase selbst gehört, oder ob der Blasenverschluss von anderen Organen, speciell von der Prostata, gebildet wird. Die Situation wird aber noch dadurch besonders schwierig, dass die Ergebnisse anatomischer und physiologischer Forschung sich nicht immer mit den Beobachtungen an Lebenden, sei es in normaler oder pathologischer Hinsicht, in Einklang

bringen lassen, und wir, abgesehen von dem Dreigestirn auf dem Gebiete der Urologie, Thompson, Dittel und Guyon, nur wenige Kliniker haben, die unser Wissen über den physiologischen Act der Harnentleerung durch die Ergebnisse eigener, exacter Untersuchungen bereichert hätten. Denn nachdem Born 1887 die ganze, bis dahin erschienene Literatur kritisch bearbeitet und gestützt auf eigene Erfahrung und experimentelle Untersuchung eine eingehende Schilderung über den Blasenmechanismus gegeben hat, sind wohl eine Reihe geradezu hervorragender Arbeiten, wie die von Goltz, Skabitschewsky und Nawrocki, Griffith, v. Zeissl und vor Allem von Langley und Anderson erschienen. Allein diese Mittheilungen erstrecken sich ebenso wie mehrere andere lediglich auf die nervösen Apparate der Blase, während der Gesammtmechanismus dieses Organs ausser Acht gelassen wird. Finger dagegen, der uns in seinem Lehrbuche der Krankheiten der Sexualorgane in detaillirter Weise die Harnentleerung und den Blasenverschluss schildert, übersieht ganz die Rolle, die dem Centralnervensystem hierbei zufällt, was ja bei dem Zweck, den sein klinisches Lehrbuch zu verfolgen hat, vielleicht erklärlich ist. Es schien mir daher interessant, die ungemein werthvollen Ergebnisse der einzelnen Forscher mit einander zu vergleichen und, soweit dieses möglich war, die strittigen Punkte durch eigene Untersuchungen sowohl an Menschen, wie an Thieren der Klärung näher zu bringen.

Wenn wir uns zunächst dem Blasenschluss zuwenden, so hiesse es oft Gesagtes noch einmal wiederholen, wenn ich die Anschauungen älterer Anatomen, speciell die von Barkow und Henle, hier citiren wollte. Immer kehrt die Frage wieder, ob die Blase selbst oder die Prostata und die quergestreifte Musculatur, welche die Pars membranacea urethrae umgiebt, den Verschluss besorgen. Zunächst müssen wir, gestützt auf die neuesten Ergebnisse anatomischer Untersuchung, feststellen, dass die glatte, ringförmige Musculatur der Blase, die sich am Orificium internum befindet, unmittelbar in die glatte Musculatur der Prostata übergeht, deren innersten, dem Lumen der Urethra zugewandten Theil sie bildet, so dass sie gleichsam ein integrirender Bestandtheil der Urethralwand wird, während der mittlere Theil der Vorsteherdrüse aus drüsigen Elementen, und

der äussere aus einer Portion quergestreifter Musculatur besteht. Es ist nun interessant zu verfolgen, wie sich gerade in der letzten Zeit die Idee befestigt hat, in der Prostata das eigentliche Organ für den Blasenverschluss zu suchen. Man vergisst hierbei aber ganz, dass die Prostata ein drüsiges Organ ist, und dass ihre Function vor Allem auf der Thätigkeit ihrer Drüsen beruht. Ihre Rolle, die sie zu spielen hat, wird um so klarer, wenn wir erwägen, dass zunächst einmal das Weib, das dieses Organ gar nicht besitzt, ebenso wenig wie ein diesem etwa analoges, gleichwohl über einen wohl functionirenden Blasenschluss verfügt.

Verfolgen wir aber die Prostata entwickelungsgeschichtlich und mit Hülfe der vergleichenden Anatomie, so sehen wir dieselbe als Ausstülpung aus der Urethralwand entstehen. Am deutlichsten bewahrt sie ihren Typus als accessorische Sexualdrüse bei den niederen Säugethieren, wie bei den Monotrematen, Edentaten, Sirenen und Cetaceen, bei denen sie als eigentliches, selbständiges Organ überhaupt fehlt und lediglich als Urethraldrüse, in der Wand der Urethra gelegen, existirt. In den nächst höheren Ordnungen der Säugethiere, wie bei den Insectivoren, sehen wir die Prostata bereits ausserhalb der Urethralwand mit einem eigenen Ausführungsgange versehen. In dieser Species, ebenso wie in mancher anderen, sehen wir deutlich eine rechte und linke Prostata vor uns, die vollständig von einander geschieden sind. Erst bei den höher entwickelten Thieren, etwa von den Carnivoren an, erscheint die Prostata in derselben anatomischen Anlage wie bei den Menschen, wenngleich sie in den einzelnen Gattungen noch recht deutlich erkennen lässt, dass sie aus zwei symmetrischen Theilen zusammengesetzt ist. Es ist also in der That entwickelungsgeschichtlich der Nachweis zu liefern, dass die Prostata nicht von der Natur prädestinirt ist, einen Blasenverschluss zu bilden.

Kehren wir nun zu dem Menschen zurück, so sehen wir, wie schon eben erwähnt, den Uebergang der glatten Musculatur der Blase auf diejenige der Prostata deutlich vor uns und an einer Reihe von mikroskopischen Präparaten, Serienschnitten, sowohl aus den Organen von Menschen des verschiedensten Alters, als auch von Hunden angefertigt, die Herr College O. Kalischer so

freundlich war, mir zum Studium zu überlassen, habe ich diese anatomische Thatsache mit grösster Evidenz constatiren können.

Derjenige Theil des glatten Ringmuskels, der also auch in das Bereich der Prostata gehört, entspricht genau dem prismatischen Ringe Henle's und dem Planum elasticum circulare Barkow's. Diesen Ringmuskel nun der aus glatten Muskelfasern besteht, nennen wir jetzt Sphincter vesicae internus. Im Gegensatz zu diesem Muskel wird jener Theil der musculösen Partie der Prostata, der nach aussen von den drüsigen Elementen gelegen ist und im Wesentlichen quergestreifte Muskelfasern enthält, die zunächst zwar vor der Urethra gelegen, in dem unteren Theil der Prostata dagegen, d. h. an ihrer Spitze, die Harnröhre ringförmig umgeben, Sphincter vesicae externus genannt. Soweit stimmen auch die Befunde beim Menschen und bei dem Hunde überein, vielleicht mit der Einschränkung, dass die drüsigen Antheile der Prostata beim Menschen sich fast ausschliesslich an der hinteren Seite der Urethra, also rectalwärts befinden, bei dem Hunde dagegen die Prostata Wallnussform hat und genau in der Mitte von der Harnröhre durchsetzt wird. Der wesentliche Unterschied in der Anatomie dieser Organe bei Mensch und Hund ist aber der, dass sich bei ersterem die äussere Prostatamusculatur sowohl auf die Muskeln fortsetzt, die die Pars membranacea urethrae umgeben, als auf jene Muskeln, die den Blasenverschluss bilden. Beim Hunde dagegen verläuft die Urethra, sobald sie die Prostata verlässt, in einer Länge von etwa 2—3 cm, bis sie durch das Diaphragma urogenitale tritt. Auf dieser nicht unbedeutenden Strecke ist die Urethra des Hundes von einem quergestreiften Ringmuskel, dem sogenannten Wilson'schen Muskel — diese Bezeichnung hat aber nur auf die Anatomie des Hundes Bezug — umgeben. Jetzt erst durchbohrt die Urethra das Diaphragma urogenitale, um die Musculatur der Beckenapertur zu passiren. Diese Unterschiede sind, wie wir später sehen werden, für die physiologische Untersuchung von grösster Bedeutung.

Wenden wir uns nunmehr nach dieser kurzen Excursion auf die Anatomie des Hundes der dritten Gruppe von Muskeln zu, die die Harnröhre am Beckenausgange umgeben, so ist es jene viel discutirte, quergestreifte Musculatur, über deren Nomen-

clatur in den Lehrbüchern eine Einigkeit nicht hat erzielt werden können. Diese Muskelplatten, die von der Beckenfascie umkleidet und vom Angulus pubicus eingerahmt sind, umgeben die Urethra nach der sehr genauen Beschreibung von Holl in vier verschiedenen Richtungen, indem ihre Fasern bald transversal, circulär und sagittal verlaufen, bald indem sie die Urethra in flächenhafter Ausdehnung schief kreuzen. Ich erwähne gerade die Eintheilung nach Holl nicht etwa deshalb, weil sie vielleicht die einzig richtige wäre, sondern weil die Arbeiten anderer Anatomen, so von Luschka, Henle, Kohlrausch, Meckel und Lesshaft u. a. m. eher die Tendenz zeigen, die einzelnen Muskelgruppen zu isoliren, und sie demgemäss auch gezwungen sind, für die Nomenclatur zu sorgen. Nun lassen sich selbstverständlich einer anatomischen Präparirvirtuosität keine Schranken setzen, und so kam es, dass die verschiedenen Autoren die verschiedenen Muskelgruppen mit besonderem Namen belegt hatten. Ich erwähne nur den Wilson'schen und Guthrie'schen Muskel. Für uns ist es nur von Interesse zu erfahren, dass das Hauptcontingent für diese Musculatur der Musculus transversus perinei profundus abgiebt, gleichgültig ob z. B. der häufig citirte M. transversus urethrae ein eigener Muskel ist, oder doch vielleicht nur einen Theil des Transversus perinei profundus bedeutet. Diese gesammte Musculatur kann selbstverständlich nur den Zweck haben, soweit sich ihre Wirksamkeit überhaupt auf die Urethra erstreckt, das Lumen derselben zu verengern, wie dies auch von Cadiat, Holl und zuletzt auch von Tschaussof betont wird, aber nicht, wie es Lesshaft annimmt, als Dilatator urethrae zu wirken. Aus diesem Grunde ist man übereingekommen, diesen Muskelapparat als M. compressor urethrae zu bezeichnen.

Nachdem wir somit die anatomische Existenz des M. sphincter internus, des M. sphincter externus und des M. compressor urethrae festgestellt haben, können wir uns nunmehr zunächst mit der Physiologie des Blasenverschlusses befassen.

Die ältere Anschauung von Haller, dass der Harn deswegen nicht aus der Blase fliesse, weil er sich unter dem Niveau des Orificium internum der Blase befände, können wir wohl vollständig unberücksichtigt lassen; sie ist mehrfach, namentlich

auch von Born widerlegt worden. Aber auch die Vermuthung von Kohlrausch und Mercier, dass die hinteren Schleimhautwülste am Ostium vesicale, zu denen auch die sogenannte Mercier'sche Uvula gehört — Barkow konnte sogar 5 Eminentiae vesicales nachweisen —, als Klappen fungiren und den Blasenverschluss bilden, muss vollständig zurückgewiesen werden. Abgesehen davon, dass sich diese Wülste nur sehr unregelmässig entwickeln — so hat Born unter 18 Fällen 13 mal keine gefunden, mit Ausnahme der constant auftretenden Mercier'schen Uvula in dem Lieutaud'schen Dreieck — ist es absolut unverständlich, wie diese Schleimhautwülste, wenn sie sogar immer vorhanden wären, als Ventile wirken sollten. Mit Rosenthal treten wir dann in eine neue Epoche physiologischer Anschauungen über den Verschluss der Blase. Derselbe nahm an, dass es die elastische Kraft des Sphincter internus wäre, der den ganzen Druck der auf ihr lastenden Urinmenge trüge. Seine Versuche auf diesem Gebiete, die kurz darauf von Heidenhain und Colberg wiederholt wurden, ergaben das überraschende Resultat, dass erstens unter Umständen ganz colossale Druckwerthe nöthig waren, um den Sphincterverschluss zu sprengen, so dass Urin aus der Urethra abfliessen konnte, dass sich zweitens ein deutlicher Unterschied in dem angewandten Drucke zwischen männlichen und weiblichen Versuchsthieren ergab, und dass drittens last not least eine wesentliche Druckdifferenz zwischen lebenden und todten Thieren nachzuweisen war. Die Versuche wurden der Art angestellt, dass bei den Thieren die Ureteren freigelegt wurden, der eine Ureter mit einem Schlauch verbunden war, der zu einem mit Wasser gefüllten, höher stehenden Behälter führte, aus dem also dauernd in die Blase Flüssigkeit abfloss, in den anderen Ureter dagegen eine Canüle bis in die Blase vorgeschoben war, die ihrerseits mit einem Manometer in Verbindung stand, so dass genau der Moment festgestellt werden konnte, in dem die Spannung in der Blase so gross wurde, dass ihr Inhalt aus der Urethra abfloss.

Diese Versuche sind nachher fast genau in derselben Weise von Wittich und Rosenthal, von Uffelmann und Sauer, von Kupressow und von Rosenplänter des öfteren wiederholt worden, und die von ihnen gewonnenen Resultate stimmen

in den wichtigsten Punkten vollständig überein und unterscheiden sich im Wesentlichen nur dadurch, dass die erreichten Druckwerthe bei den verschiedenen Forschern ganz enorme Differenzen aufweisen. Hierbei war es jedoch ein besonderes Verdienst von Rosenplänter nachgewiesen zu haben, dass man genau unterscheiden müsse zwischen dem Eröffnungsdrucke, d. h. der Druckhöhe, bei der der erste Tropfen aus der Urethra abfliesst, und dem Schliessungsdrucke, d. h. jenem Druckwerthe, bei dem der Sphincter sich wieder schliesst. Ich kann mich nur ganz seiner Anschauung anschliessen, nur auf den Schliessungsdruck Werth zu legen, da derselbe in den meisten Fällen fast constant ist, der Eröffnungsdruck dagegen von ausserordentlich vielen, nicht näher zu eruirenden Nebenumständen abhängig ist. So fand Rosenplänter in 2 Versuchen, die sich nur 2 Minuten auf einander folgten, zuerst einen Eröffnungsdruck von 700 mm Wasserhöhe, bald darauf einen solchen von 1430. Wenn ich hierbei bald die Resultate erwähne, die ich aus den weiter unten angeführten Versuchen gewonnen habe, so muss ich zunächst erwähnen, dass sowohl von Heidenhain als auch von Anderen wiederholt betont wurde, dass ein grosser Unterschied in den Druckwerthen zwischen männlichen und weiblichen Thieren nachzuweisen wäre. Wenn ich auch zugeben will, dass eine gewisse Differenz nicht zu verkennen ist, so darf man doch nicht zu viel Gewicht darauf legen, da sonst über den Unterschied der Leistungsfähigkeit der Blase bei Mann und Weib übertriebene Vorstellungen erweckt werden könnten. So finden wir als Druckhöhe bei Heidenhain folgende Resultate verzeichnet. Bei 8 weiblichen Kaninchen schwankte der Druck zwischen 210 und 330 mm; bei 2 männlichen dagegen zwischen 280 und 300 mm. Bei Uffelmann variirt der Druck bei den Männchen zwischen 350 und 365 mm, bei den Weibchen zwischen 280 und 300 mm. Sehen wir genauer zu, so finden wir, dass die tiefsten Druckwerthe beim Männchen, von den hohen Zahlen des Weibchens übertroffen werden. Da aber die einzelnen Thiere selbst ausserordentliche Verschiedenheiten bei den Versuchen aufweisen, so muss man in der That die Differenz zwischen männlichen und weiblichen Individuen etwas vorsichtig kritisiren. Noch unbedeutender aber wird der Unterschied, wenn wir die Versuche an todten

Thieren verschiedenen Geschlechts zur Controle herbeiziehen. Während Heidenhain bei todten männlichen Kaninchen Differenzen von 130—150 mm, bei todten Weibchen (Kaninchen) solche von 25—80 mm fand, erzielte Uffelmann bei todten männlichen Kaninchen Unterschiede von 90—95 mm, bei todten Weibchen dagegen Differenzen von 62—75 mm. Wenn ich nun noch meine eigenen Resultate, die ich an todten Hunden gewann, zum Vergleich heranziehe, so fand ich bei den Männchen Druckwerthe von 351—688 mm, bei den Weibchen solche von 229—769 mm. Wie gesagt, ich hatte nicht den Eindruck, als ob die Differenz zwischen Männchen und Weibchen gar so bedeutend wäre.

In ganz anderem Lichte jedoch präsentiren sich uns die Zahlen, wenn wir die Ergebnisse der Versuche an lebenden Thieren mit denen der todten vergleichen. Sie sind es ja auch vorwiegend, die uns eine Erklärung über die Ursachen des Blasenverschlusses gewähren. So zeigen die Versuche von Heidenhain und Colberg als Druckwerthe bei lebenden Kaninchen 210—335 mm Wasserhöhe, bei todten dagegen von 75—150 mm. Noch drastischer sind die Unterschiede bei seinen 3 Versuchshunden; hier schwanken die Zahlen zwischen 680 und 1660 mm bei den lebenden und 130—380 mm bei den todten Thieren. Ein ähnliches Resultat liefern die Versuche von Uffelmann, die an 5 Kaninchen angestellt wurden und eine Differenz von etwa 200 mm Höhe zwischen lebenden und todten Thieren ergaben. Ganz so gross sind die Unterschiede, die ich bei meinen Versuchsthieren gefunden habe, nicht. Allerdings habe ich für die Berechnung niemals den Eröffnungsdruck, sondern stets den Schliessungsdruck, als den eigentlich maassgebenden, verwerthet. Es ergaben sich als Werthe für die 5 lebenden Hunde 189—470 mm Höhe, während dieselben Versuche nach dem Absterben der Thiere ausgeführt, nur die Höhe von 26—177 mm erreichten. Interessant war hierbei die Beobachtung, dass da, wo die Druckwerthe schon beim lebenden Thiere ausserordentlich hoch waren, sich ähnlich hohe Zahlen auch bei den todten Thieren zeigten (vergleiche die später folgende Tabelle).

Bevor wir jedoch die Schlussfolgerungen, die sich aus allen

diesen Versuchen ergeben, erörtern wollen, scheint es mir nicht unwichtig, erst einmal jener Anschauung näher zu treten, die speciell in der modernen Urologie populär zu werden beginnt. Wir finden sie am ausführlichsten in dem Lehrbuche von Finger behandelt und sie gipfelt vor Allem darin, dem Sphincter vesicae internus eine möglichst untergeordnete Rolle für den Blasenverschluss zuzuschreiben, eine um so grössere Bedeutung aber für diesen Zweck dem Sphincter externus und vor Allem dem Compressor urethrae zuzusprechen. Es interessirte mich daher, durch eigene Untersuchungen der Frage näher zu treten, und ich habe zunächst einmal meine Versuche an Hunden angestellt. Von vornherein muss ich jedoch hier einem etwaigen Einwand begegnen, dass sich die Ergebnisse dieser Versuche nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen. Speciell Finger macht auf den grossen Unterschied zwischen beiden aufmerksam, den auch ich ja oben bereits in ausführlicher Weise klargelegt habe. Allein, wie wir bald sehen werden, haben diese anatomischen Differenzen auf die Physiologie der in Betracht kommenden Organe keinen Einfluss, zum mindesten nicht den von Finger betonten, da er annimmt, dass auf die Pars prostatica urethrae des Hundes zunächst ein grösseres Stück Pars nuda folge, das ohne jegliche Musculatur wäre. Hierin liegt aber der Irrthum. Wie ich schon oben angeführt habe, ist dieser Theil der Urethra des Hundes in einer Ausdehnung von etwa 3 cm von einem Ringmuskel umgeben. Dieser Muskel, der sogenannte Wilson'sche, ist aber, wie ich mich durch mikroskopische Untersuchung überzeugen konnte, quergestreift, d. h. die willkürliche Innervation dieses Muskels kann dem Hunde die ausserordentliche Fähigkeit gestatten, den Urin so lange zurückzuhalten, als es überhaupt möglich ist. Durch die Contraction dieses Muskels wird das Lumen der Urethra in einer Ausdehnung von etwa 3 cm vollständig abgeschlossen. Dann erst tritt noch die Musculatur des Beckenausganges, also der Compressor urethrae, dazu. Zum Mindesten liegen also die Verhältnisse für den Menschen und den Hund gleich, wenn man nicht gar annehmen möchte, dass sie für letzteren bezüglich des willkürlichen Blasenschlusses noch günstiger gestaltet sind. Auch die Erfahrung lehrt zur Genüge, dass man den Hund ohne

Weiteres daran gewöhnen kann, nur zur bestimmten Zeit seine Blase zu entleeren, d. h. aus einem scheinbaren Reflexvorgang einen bewussten Act zu schaffen.

Gestützt auf diese anatomischen Thatsachen konnte ich nun meine Versuche, die ich sämmtlich in dem physiologischen Institute der Berliner Universität unter Leitung des Herrn Professors I. Munk, angestellt habe, beginnen. Sollte in der That der Sphincter internus so wenig leisten, dass er bei stärkerer Zunahme des Blaseninhaltes einfach nachgiebt, und hierbei wie Tommasoli und Finger meinen, der Blasenhals in das Lumen der Blase hineingezogen wird, der Blasenschluss aber nunmehr noch allein vom Sphincter externus und dem Compressor urethrae besorgt werden, dann musste bei Entfernung der Prostata, d. h. bei einer Elimination des Sphincter externus, der Hund mehr oder minder an Incontinenz leiden. Ich beschloss daher zunächst, die Prostata zu exstirpiren. Es wurde an den narkotisirten Hunden der Bauchschnitt in einer Länge von 10—12 cm gemacht, die Blase freigelegt, und die Prostata aus ihrer tiefen Lage herausgehoben. Die Kapsel derselben wurde gespalten und es war interessant zu sehen, wie die Drüsensubstanz aus der Kapsel gleichsam hervorquoll und ihr ursprüngliches Volumen fast auf das Doppelte stieg. Ein Beweis, unter wie hohem Druck die Drüse in der Kapsel gestanden hatte. Es wurde sodann mit der Scheere der Theil der Prostata abgetragen, der zunächst zu Tage gefördert war. Sodann wurde das Organ um seine Längsaxe gedreht, so dass man die untere Hälfte zu Gesicht bekam. Auch hier wurden die Reste der Kapsel entfernt und so weit von der Prostata abgetragen, als es überhaupt möglich war. Ganz konnte die Prostata natürlich nicht entfernt werden, da wir sonst Gefahr liefen, die Urethra anzuschneiden. Allein das war ja auch nicht nöthig, da ja der zu innerst gelegene Theil der Prostata gar nicht in Betracht kam, er bildete ja nur einen Theil des Sphincter internus. Der Sphincter externus aber, auf den es uns ja im Wesentlichen ankam, wurde als der nach aussen gelegene Theil entfernt. Diese sehr eingreifende Operation — eine besondere Schwierigkeit bestand darin, die Prostata aus der Tiefe herauszuholen und sie später um ihre Axe zu drehen — wurde an 8 Hunden vorgenommen.

Drei davon wurden schon bei der Operation aufgegeben, da zu viel Prostatagewebe abgetragen und in Folge dessen die Urethra verletzt worden war. Zwei Hunde überlebten die Operation 3—4 Tage und gingen an Sepsis zu Grunde. Ein Hund lebte noch 14 Tage weiter und starb an Marasmus. Von den letzten beiden Hunden überstand der eine die Operation sehr gut und lebte noch 4 Wochen, während der andere erst nach 3 Monaten getödtet wurde. Die Section ergab, dass wir in der Mehrzahl der Fälle reichlich zwei Drittel der Prostata abgetragen hatten. Immer aber war die nach unten gelegene Partie mit der Kapsel entfernt worden. Das Interessanteste war nun, dass wir bei allen diesen operirten Hunden, sei es, dass sie nur einige Tage oder Monate lang am Leben geblieben waren, abgesehen von den ersten Tagen nach der Operation, in denen wahrscheinlich in Folge consecutiver Schwellung die Harnentleerung etwas erschwerter vor sich ging, niemals irgend eine Spur einer Incontinenz wahrnehmen konnten. Die Hunde wurden stundenlang in dem Laboratorium beobachtet und zeigten, sobald sie sich nur von der Operation erholt hatten, in keiner Weise irgend ein Abweichen von der sonst bei Hunden üblichen Harnentleerung.

Was dann den zweiten Theil meiner Untersuchungen anbetrifft, die nach dem System Rosenthal und Heidenhain angestellt waren, so verband ich damit eine doppelte Absicht. Zunächst wollte ich mich selbst überzeugen, wie gross die Kraft des Sphincter internus ist; sodann aber versuchte ich festzustellen, welchen Werth die einzelnen, die Urethra umgebenden Muskelgruppen für den Blasenverschluss hatten. An den chlorofomirten Hunden wurde die Blase freigelegt und beide Ureteren wurden aufgesucht. In der einen wurde eine Canüle bis direct in die Blase eingeführt. Wenn dieses auch mit gewissen Schwierigkeit verknüpft war, da häufig etwas Schleimhaut vor der Canüle vorgestülpt wurde, so muss ich doch im Gegensatz zu Rosenplänter und Wittich betonen, dass es uns schliesslich immer gelungen ist. Diese Canüle wurde durch einen Gummischlauch mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht. In den anderen Ureter wurde gleichfalls eine Canüle eingeführt und diese durch einen Schlauch mit einer Druckspritze verbunden. Zunächst konnte ich am Manometer feststellen, dass, bevor noch

irgend welche Flüssigkeit eingespritzt wurde, das Innere der Blase einen nicht unwesentlichen Druck, der zwischen 8 und 17 mm Hg = 108—229 mm Wasserhöhe schwankte, aufwies. Nun wurde ein Katheter, dessen Auge sich ganz am Ende befand, und nicht etwa seitlich, in die Urethra eingeführt und so weit vorgeschoben, bis der erste Tropfen des Blaseninhaltes sich entleert. Er wurde sodann zurückgezogen und lag jetzt, wie ich mich durch Untersuchung per rectum überzeugen konnte, in dem prostatischen Theil der Harnröhre. Nun wurde mit der Druckspritze Wasser durch den Ureter in die Blase gespritzt, und zwar ganz allmählich. Mit dem Moment, indem der erste Tropfen aus dem Katheter abfloss, wurde die Manometerhöhe abgelesen. Es zeigte sich bei diesen Versuchen die interessante Erscheinung, dass immer nur eine gewisse Quantität Wasser aus der Blase abfloss, dass sich dann aber der Sphincter wieder schloss. Auf dieses Phänomen ist meines Wissens bisher noch in keiner Weise aufmerksam gemacht worden, wenngleich es im Wesentlichen nichts Anderes als den von Rosenplänter eingeführten Schliessungsdruck bedeutet. Der Umstand, dass nicht der gesammte Inhalt der Blase sofort weiter ausfloss, wie man leicht geneigt war, anzunehmen, sondern nur ein Bruchtheil des Inhalts, manchmal nur einige Tropfen, bis der Sphincter internus dem also verringerten hydrostatischen Innendrucke der Blase Widerstand leisten konnte, ist für den Mechanismus der Harnentleerung ausserordentlich wichtig. Es zeigte sich ferner, dass der Eröffnungsdruck sogar bei demselben Thiere ausserordentlich verschieden sein konnte, während der Schliessungsdruck fast constant blieb, und ich wundere mich, dass Born gerade auf diesen Druck so wenig Werth legt in der Annahme, dass sobald der Sphincter erst einmal überwunden ist, er in der Folge nicht mehr demselben Druck gewachsen sein kann. Ich habe mich davon nicht überzeugen können.

Wir gingen sodann in den Untersuchungen weiter und zogen den Katheter aus dem Bereich der Prostata heraus, bis er innerhalb des Wilson'schen Muskels zu liegen kam, d. h. zwischen Prostata und Symphyse. Es wurde von Neuem Wasser durch den einen Ureter eingespritzt und wieder der Druck in dem Moment notirt, wo der erste Tropfen abfloss. Schliesslich wurde

der Katheter noch weiter hinausgezogen bis vor die Symphyse. Auch hier wurde in derselben Weise verfahren, d. h. eingespritzt und die Manometerhöhe in dem Augenblick abgelesen, als der erste Tropfen erschien.

Schliesslich wurden die Thiere getödtet, die Blase mit den Ureteren und der Urethra sorgfältig herausgeschnitten, und nun an den todten Organen die Versuche noch einmal wiederholt, um die Unterschiede zwischen den lebenden und todten Thieren festzustellen. Zu diesen Versuchen benutzte ich zum Theil auch jene Hunde, denen ich bereits vor längerer Zeit die Prostata entfernt hatte, die sich sonst aber eines ausserordentlichen Wohlbefindens erfreuten. Andererseits standen mir noch 5 todte Thiere, 2 Männchen und 3 Weibchen zur Verfügung, an denen ich dieselben Versuche anstellte. Selbstverständlich habe ich bei den Weibchen keinen Katheter angewandt, sondern der Austritt des Blaseninhaltes wurde an dem Orificium externum beobachtet. Anbei lasse ich in einer Tabelle (S. 124) die Resultate meiner Untersuchungen folgen: Die Zahlen bedeuten die Höhe des Druckes in Millimeter ausgedrückt, wie sie zunächst am Quecksilbermanometer abgelesen, sodann aber um sie mit den Werthen anderer Autoren zu vergleichen, in Wasserwerthe umgerechnet wurden.

Die Resultate, die aus diesen Versuchen gewonnen wurden, lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Es herrscht sowohl in der Blase des lebenden, als auch des todten Thieres ein nicht unbeträchtlicher Innendruck.
2. Es besteht ein grosser Unterschied zwischen dem Tonus des Sphincter internus des lebenden und des todten Thieres.
3. Die quergestreifte Musculatur, d. h. sowohl des M. sphincter vesicae externus, als auch des M. compressor urethrae spielen für den gewöhnlichen, nicht mit Absicht ausgeführten Blasenverschluss, eine unwesentliche Rolle.
4. Die Differenz zwischen dem Tonus der Sphincter der männlichen und weiblichen Blase scheint nicht so bedeutend zu sein, als er bisher angenommen wurde.

Am wichtigsten ist vor Allem der unter 3. angeführte Punkt, dass in der That die quergestreifte Musculatur sagen

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
	Innendruck der Blase vor dem Versuche	Katheter in der Prostata		Katheter in dem Wilson'schen Muskel		Katheter in der Pars pendula		Blase mit Urethra herausgeschnitten
		Eröffnungs-druck	Schliessungs-druck	Eröffnungs-druck	Schliessungs-druck	Eröffnungs-druck	Schliessungs-druck	
I. Versuche an normalen, lebenden männlichen Hunden	148	351	271	324	297	391	227	148
II. Versuche an normalen, lebenden männlichen Hunden	189	297	287	351	287	310	293	267
III. Versuche an lebenden, männlichen Hunden mit exstirpirter Prostata	229	470	470	1228	486	470	470	405
IV. Versuche an lebenden, männlichen Hunden mit exstirpirter Prostata	162	243	216	270	216	216	216	94
V. Versuche an lebenden, männlichen Hunden mit exstirpirter Prostata	148	337	189	297	229	297	189	120
VI. Versuche an todten, eben verstorbenen männlichen Hunden	175	362	312	351	312	312	312	185
VII. Versuche an todten, eben verstorbenen männlichen Hunden	162	202	202	688	216	216	216	216

	1.	Eröffnungs-druck	Schliessungs-druck	8.
VIII. Versuche an todten, eben verstorbenen weiblichen Hunden	229	769	648	223
IX. Versuche an todten, eben verstorbenen weiblichen Hunden	108	285	256	81
X. Versuche an todten, eben verstorbenen weiblichen Hunden	121	229	189	94

wir vorläufig für den gewöhnlichen, reflectorischen Blasenverschluss von untergeordneter Bedeutung ist. Wenn wir in der Tabelle die Columnen 2—7 der ersten 5 lebenden Versuchsthiere mit einander vergleichen, so finden wir, dass, gleichgültig ob sich das Auge des Katheters in der Prostata, im Wilson'schen Muskel, oder in der Pars pendula urethrae befand, die Zahlen kaum eine nennenswerthe Differenz aufweisen. Etwas anders wird natürlich das Bild, wenn wir starken Harndrang verspüren und aus äusseren Gründen gezwungen sind, den Abfluss des Urins zu verhindern. Hier lassen wir die gesammte Innenmusculatur willkürlich in Action treten, um die Thätigkeit des Sphincter internus zu unterstützen. Ob aber in der That, wie Finger annimmt, der Fall eintritt, dass bei stark gefüllter Blase Urin in die Urethra übertritt und dann lediglich durch den Sphincter externus und den Compressor urethrae zurückgehalten wird, dafür ist bisher ein sicherer Beweis noch nicht erbracht worden. Wir werden uns vielmehr im Laufe der Arbeit überzeugen können, dass dem nicht so ist.

Hierbei will ich jedoch kurz auf die supponirte Trichterbildung der Blase eingehen, die im Gegensatz zu Finger sowohl von Dittel und Fürbringer, als auch speciell in letzter Zeit von Jadassohn und Dreyssel und v. Zeissl, wie es scheint mit Recht, in Abrede gestellt wird. Das Phänomen, dass bei stark gefüllter Blase der Katheter um etwa 2—3 cm weniger tief eingeführt zu werden braucht, bis der erste Tropfen abfliesst, als bei schwach gefüllter Blase, ist sicherlich anders zu erklären. Zunächst aber tritt die Verkürzung, wie Dittel und Dreyssel gezeigt haben, nicht constant ein; sodann aber beträgt sie auch selten mehr als 1—1½ cm, wie ich mich selbst an einer ganzen Reihe von Untersuchungen habe überzeugen können. Darin muss aber Finger Recht gegeben werden, dass eine notorische Verkürzung in der That häufig stattfindet. Da aber weder Zuckerkandl bei seinen Leichenversuchen, noch letzthin v. Zeissl bei einer endoskopischen Betrachtung, noch auch sonst Jemand die Trichterbildung bei ad maximum gefüllter Blase constatiren konnte, so muss die Erscheinung des verkürzten Katheters in anderer Weise erklärt werden.

Die Ventilirung dieser Frage ist schon deshalb von der

grössten Bedeutung, weil wir vor der höchst merkwürdigen Thatsache ständen, dass bei stark gefüllter Blase Urin in den prostatischen Theil der Harnröhre tritt und lediglich von der quergestreiften Musculatur des M. sphincter externus und des Compressor urethrae zurückgehalten wird. Was zunächst den Sphincter externus anbetrifft, so ist, glaube ich, seine Bedeutung überschätzt worden. Und zwar geht dies aus folgendem Versuch hervor. Führt man einen Katheter in die gefüllte Blase ein, so fliesst naturgemäss sofort ihr Inhalt ab. Zieht man ihn dagegen etwas zurück, so sistirt der Abfluss augenblicklich. Spritzt man jetzt von unten in den Katheter Flüssigkeit ein, so fliesst dieselbe in die Blase. Wird aber nun der Katheter noch weiter aus der Urethra zurückgezogen und von Neuem eingespritzt, so fliesst die Flüssigkeit vorn aus der Urethra ab. Wie ich mich durch eine Reihe von Untersuchungen habe überzeugen können, indem ich per rectum genau die Lage des blasenwärts gerichteten Endes des Katheters bestimmt hatte, fliesst die injicirte Flüssigkeit so lange in die Blase, als sich das Ende des Katheters hinter dem Compressor urethrae befindet. Mit dem Moment, wo er über diese Stelle hinaus zurückgezogen wird, läuft die injicirte Flüssigkeit vorn ab, d. h. mit anderen Worten, dass sich der Compressor urethrae bei mässig angewandtem Drucke contrahirt und so das Vordringen der Flüssigkeit verhindert. Dass die Contraction überwunden werden kann, sobald der Druck stärker wird, ist bekannt. Es war aber interessant zu constatiren, dass die Bedeutung des Sphincter externus keine wesentliche sei, da er der nur unter schwächstem Druck andrängenden Flüssigkeit gar keinen Widerstand leistete, sondern sie anstandslos in die Blase fliessen liess.

Es folgt aber weiter daraus, dass wenn wirklich eine Trichterbildung bei starkgefüllter Blase zu Stande käme, wie Antal, Ultzmann und Finger meinen, und Urin somit in die Urethra übertrete, dieser dann sicherlich nicht vor dem Sphincter externus halt machen, sondern bis an den Compressor sich vordrängen würde. Wäre dies aber der Fall, dann würde bei stark gefüllter Blase und bestehendem Harndrang, der Katheter nicht nur um 2, sondern um die ganze Länge des prostatischen Theiles der Urethra bis an den Compressor heran, d. h.

um etwa 4 cm kürzer eingeführt werden können, bis der erste Tropfen aus der Blase erscheint.

Ich stellte mir nunmehr die Aufgabe, zu eruiren, ob der Fall überhaupt eintritt, dass bei stark ausgedehnter Blase und bei starkem Harndrang der Urin nicht nur in die Pars prostatica urethrae, sondern auch nach der Vorstellung von der Unfähigkeit des Sphincter externus irgend einen wesentlichen Verschlussapparat zu bilden, in die Pars membranacea tritt, um von dem Compressor urethrae zurückgehalten zu werden. Hierbei stützte ich mich auf die alte Erfahrung, dass wir willkürlich den Act der Urinentleerung unterbrechen können. Diese Erscheinung wurde so gedeutet, dass wir im Stande sind, die quergestreifte Musculatur des Beckenausganges, also den Compressor urethrae und mit ihm den Ischio cavernosus durch unseren Willen augenblicklich zur Zusammenziehung zu bringen. Durch diese Contraction nahm man an, werde dann der Urinstrahl plötzlich unterbrochen. Da ich nach dieser Richtung hin etwas skeptisch geworden war, machte ich folgende Versuche. Ich führte einen starrwandigen Katheter in die Blase ein und injicirte etwa 3—400 ccm Borsäurelösung bis sich grosser Harndrang einstellte. Nahm ich die Spritze ab, so floss natürlich sofort etwas Blaseninhalt ab, da sich ja der Katheter in der Blase befand. Nun zog ich den Katheter in die Pars prostatica. In bekannter Weise sistirte augenblicklich der Abfluss. Nun gab ich den Leuten, an denen ich das Experiment anstellte, auf, sich fortan keinen Zwang mehr aufzuerlegen, sondern willkürlich die Blase zu entleeren. Dies geschah, und da ein sehr starker Drang bestand, so floss der Urin nicht nur aus dem Katheter ab, sondern auch neben demselben. Nun forderte ich die Versuchsindividuen auf, willkürlich den Act der Entleerung zu unterbrechen. Und was ich erwartet hatte, geschah in der That. Der Strahl wurde wie auf Commando augenblicklich unterbrochen. Aber ebenso gut wieder waren die Betreffenden im Stande, auf eine erneute Aufforderung hin, die Blase zu entleeren. Dies wechselnde Spiel der willkürlichen Entleerung und Unterbrechung setzte ich zu wiederholten Malen fort. Hierbei befand sich jedoch der Katheter dauernd in derselben Lage, d. h. mit seinem Ende in dem prostatischen Theil der Urethra, wovon ich mich durch rectale

Untersuchung ganz genau überzeugen konnte. Diese Untersuchungen, die ich etwa 20mal ausgeführt habe, scheinen mir bedeutsam. Sie beweisen auf das Schärfste, dass der Sphincter internus die primäre Kraft ist, die den Blasenverschluss bildet, auch bei excessiv ausgedehnter Blase. Denn die gesammte Dammmusculatur, der Compressor urethrae, der Ischio- und Bulbocavernosus, der Sphincter externus konnten nicht durch Contraction den Verschluss bilden, da ihre Wirkung durch den eingeführten, starrwandigen, ziemlich dicken Katheter, den sie nicht comprimiren konnten, ausgeschaltet war. Ich glaube daher nicht irre zu gehen, wenn ich gestützt auf diese Untersuchungen annehme, dass auch bei stark ausgedehnter Blase, kein Urin in die Urethra übertritt, und dass es nicht der Compressor urethrae ist, der den Blaseninhalt zurückhält. Seine Contraction, wenn wir willkürlich den Urin zurückhalten wollen, ist nur als eine unterstützende Kraft für die Thätigkeit des Sphincter internus aufzufassen. Damit stimmen auch die Resultate, die ich beim Thierexperiment gewonnen, überein, und die in der obigen Tabelle verzeichnet sind. Gleichgültig, wo sich das centrale Ende des Katheters befand, ob in der Pars pendula, in dem Wilson'schen Muskel oder in der Pars prostatica des Hundes, der angewandte Druck, um den reflectorischen Tonus des Sphincter internus zu überwinden, war fast immer derselbe.

Wir kommen nunmehr zu dem zweiten Theile der physiologischen Aufgabe der Blase, zu ihrem Vermögen, den Urin auszutreiben. Auch dieser Act ihrer Function ist lange nicht so einfach zu deuten, als vielfach angenommen wurde. Zunächst haben Mosso und Pellancani die Entdeckung gemacht, dass eine Reizung des Sphincter vesicae gleichzeitig eine solche des Detrusor herbeiführe, d. h. dass auf einen verstärkten Blasenschluss sich auch eine stärkere Contraction der Längsfasern der Blase einstellte. Wir hätten somit die Thatsache vor uns, dass die Fasern eines Muskels, auf denselben Reiz hin in antagonistischer Weise reagiren. Diese Erscheinung an und für sich ist ja, wie auch I. Munk in seinem Lehrbuche der Physiologie ausführt, nichts Besonderes, da es im Körper eine Anzahl von Muskeln giebt, die wohl anatomisch eine Einheit sind, physiologisch aber einander entgegengesetzte Functionen ausführen.

So besitzen der M. deltoides, der Cucullaris, der Glutaeus maximus, Fasern, deren Contractionen direct antagonistische Effekte erzielen. Allein die obige Entdeckung von Mosso und Pellancani, die vielen schon darum erwünscht kam, weil sie das Ansehen von dem Sphincterentonus der Blase im Gegensatz zu dem elastischen Verschluss, zu steigern im Stande war, bedarf doch noch einer gewissen Erklärung. Denn schliesslich muss es doch nach der bisherigen Anschauung die Aufgabe des Detrusor bleiben, sich zusammenzuziehen und den Blaseninhalt auszutreiben und die des Sphincter, die Blase zu verschliessen. Es fragt sich nur, wie wir uns jenen Moment zu denken haben, in dem der Urin die Blase verlässt. Henle war es vor Allem, der diese physiologische Aufgabe der Blase auf anatomischer Basis zu lösen versuchte. Nach ihm sollten die Fasern des Detrusor zwischen denen des Sphincter internus inseriren, d. h. bei einer Contraction der Detrusorfasern sollte der Sphincter gleichsam auseinandergezogen werden. Allein Zuckerkandl hat nachgewiesen, dass nur ein äusserst, geringer Theil der Detrusorfasern zwischen denen des Sphincter intervenirt, dass der grösste Theil derselben am oberen Rande der Prostata inserire. Schon aus diesem anatomischen Grunde war die gleichsam gewaltsame Oeffnung des Sphincter ausgeschlossen. Es kam sodann die zweite Theorie, dass der Detrusor lediglich durch die Kraft seiner Contractionen, d. h. durch den ausgeübten Druck, den Sphincter sprenge. Aber auch diese Anschauung ist nicht zu verwerthen. Wie Dr. Stone berechnet hat, beträgt die Oberfläche des Orificium internum bei mässig gefüllter Blase etwa $\frac{1}{560}$ der Gesammtoberfläche derselben. Denken wir uns jetzt statt der Kraft, die der reflectorische Tonus des Sphincter repräsentirt, das Gewicht einer Wassersäule, die auf dem Orificium internum liegt. Dieselbe hat nach den Untersuchungen, die in der obigen Tabelle mitgetheilt sind, eine Höhe von über 20 cm. Soll nun der Detrusor den Sphincter überwinden, so muss er einen noch höheren Druck auf ihn ausüben. Da sich aber der Druck in Flüssigkeiten nach allen Seiten hin gleichmässig fortpflanzt, so wird alsdann bei der Contraction des Detrusor auf jedes gleich grosse Flächenstück der Blase der gleiche Druck ausgeübt werden müssen. Da nun aber, wie oben erwähnt,

die Fläche des Orificium internum nur etwa $\frac{1}{560}$ der Gesammtoberfläche der Blase beträgt, so wird also der Detrusor, um den Sphincter zu überwinden, in toto eine 560mal so grosse Kraft aufwenden müssen. Setzen wir die Oberfläche des Orificium internum nur etwa gleich $\frac{1}{2}$ qcm, so leistet der Sphincter internus zwar nur einen Widerstand von $\frac{1}{2}$ qcm $\times$ 20 cm $=$ 10 g (d. h. Gewicht bestimmt aus dem Produkt von Grundfläche und Höhe). Der Detrusor dagegen müsste, um diesen Druck zu überwinden, eine 560mal so starke Kraft aufwenden, d. h. 10 g $\times$ 560 $=$ oder 5,6 kg Gewicht verdrängen. Dass dazu die Fasern des Detrusor nicht im Stande sind, bedarf wohl erst kaum eines weiteren Beweises. Hieraus leuchtet auch die ungemein günstige Stellung ein, die dem Sphincter internus zugewiesen ist; er hat gleichsam die Aufgabe, in einem gefüllten Fasse nur eine kleine Oeffnung verschlossen zu halten und nicht etwa die ganze Last des Inhalts zu tragen.

Aus diesen Betrachtungen geht nun mit aller Evidenz hervor, dass der Act der Harnentleerung doch ein anderer ist, als bisher vielfach angenommen wurde. Dem Detrusor kann nur die Rolle zufallen, den Urin aus der entstandenen Oeffnung herauszutreiben. Es fragt sich nunmehr, wie wir uns das Nachlassen des Sphincterschlusses vorzustellen haben. Bei dieser Gelegenheit sind wir gezwungen, einen Augenblick bei den nervösen Apparaten der Blase zu verweilen. Es würde uns hier allerdings zu weit führen, wenn wir die hierauf bezüglichen, interessanten Arbeiten von Budge, Sokowin, Gianuzzi, Griffith, v. Zeissl, Nawrocki und Skabitschewski, Goltz, Courtade und Guyon, R. Maier, Bechterew und Mieslawsky, Langley und Anderson in extenso hier wieder geben wollten. Soweit sich die Versuche auf Hund, Katze und Kaninchen erstrecken, lässt sich mit Sicherheit etwa Folgendes annehmen. Nach der Blase ziehen 2 Systeme von Nervenfasern. Das erstere stammt aus den vorderen 3. bis 4. Lumbalwurzeln. Die aus ihnen heraustretenden Fasern gehen in die Rami communicantes über, von da in den lumbalen Theil des Sympathicus, vermittelst der 3 Nervi mesenterii (sup., med. und inf.) in das Ganglion mesentericum inferius, von dort durch die N. hypogastrici in den Plexus hypogastricus und in die Blase. Dies ist der sogenannte

obere Weg. Hierzu kommt noch, dass, nach Verbindung der M. rami communicantes mit dem Sympathicus, die Fasern desselben auch noch direct mit Umgehung des Ganglion mesentericum inferius zur Blase ziehen können. Das zweite Fasersystem, das von den Seiten her zur Blase zieht, stammt aus den ersten bis dritten Sacralwurzeln, sowohl den vorderen, als auch den hinteren. Diese Nervenfasern gehen dann direct in den Plexus hypogastricus über und von da in die Blase. Was dann die Centren anbetrifft, so befindet sich das ungemein wichtige Reflexcentrum zwischen dem dritten und vierten Lendenwirbel. Bei der Katze wird ausserdem noch ein Centrum zwischen dem zweiten und dritten Sacralwirbel angenommen. Die functionelle Fortsetzung der Rückenmarksfasern der Blase nach dem Gehirn hat Budge bis nach dem Pedunculus cerebri verfolgen wollen, von wo aus er Blasencontraction durch Reizung auslösen konnte, während Bechterew und Mieslawsky auch noch in der Hirnrinde und zwar in dem Gyrus sigmoides durch Reizung Contractionen des Detrusor hervorbringen konnten. Ausserdem ist es aber nicht unwichtig zu erwähnen, dass erstens einmal auch das Ganglion mesentericum inferius als Reflexcentrum für die Blase functionirt, was aus den interessanten Versuchen von Nawrocki und Skabitschewski hervorgeht, und dass zweitens nach den Untersuchungen von R. Maier die Blase selbst, wie das Herz, und die Darmwandungen, eigene Ganglien besitzt, die wir gleichfalls als Centren anzusehen gezwungen sind. Es wäre sonst unfassbar, wie der von v. Zeissl operirte Hund, dem alle Nerven, die zur Blase führten, durchgeschnitten waren, noch im Stande war, in ganz normaler Weise sowohl seinen Urin zu halten, als auch denselben zu entleeren. Schon aus dieser umfangreichen Innervation der Blase geht deutlich hervor, mit welchen Mitteln die Natur die Blase ausgestattet hat, um bei eventueller Läsion einzelner Faserzüge, doch noch ihre physiologische Integrität zu bewahren. Freilich dürfte die Fürsorge der Natur nur für die oben erwähnten Thiere zutreffen, da wir leider aus der klinischen Erfahrung wissen, dass die geringste Störung der Blasennerven beim Menschen die übelsten Folgen, und zwar die sofortige Lähmung der Blase verursacht. Interessant wäre es noch gerade an dieser Stelle zu erwähnen, dass wir beim Erwachsenen

eigentlich nur eine Art von Blasenlähmung beobachten können und zwar diejenige, die sich uns unter dem Bilde der Harnretention darbietet, während wir die reine Incontinentia urinae nur in dem frühesten Kindesalter finden, in dem der Act des Urinirens ein rein reflectorischer ist, oder in jenen Fällen, in denen sich eben dieser infantile Zustand auch bis zu späteren Jahren erhalten hat. Die Erklärung für die so häufig auftretende Harnretention im Gegensatz zur Incontinenz ist wohl darin zu suchen, dass z. B. bei Traumen des Rückenmarks, sei es Quetschung, sei es Luxation oder Bruch der Wirbel, immer das Reflexcentrum ausgeschaltet wird, weshalb es nie zu einer Detrusorcontraction kommen kann. Bei Gehirnverletzungen aber, ebenso wie bei benommenem Sensorium im Verlauf schwerer Krankheiten, wird es in der Mehrzahl der Fälle gleichfalls zur Retention kommen, weil gerade die Hemmung der Contraction des Sphincter internus, wie wir weiter unten sehen werden, vom Gehirn aus regulirt wird. Nur in jenen Fällen, in denen es sich um eine Störung gewisser Gehirn- und Rückenmarksganglien handelt, deren Erregung ein Nachlassen des reflectorischen Blasenverschlusses zur Folge hat, wie sie in der That bei einzelnen Erkrankungen des Centralnervensystems auftritt, wird auch eine reine Incontinenz zur Beobachtung kommen können.

Immerhin sind diese Fälle selten, ganz abgesehen natürlich von dem Bilde der Ischuria paradoxa, z. B. bei Prostatahypertrophie, die gleichfalls ihre Ursache in einer primären Retention zu suchen hat. Es ist nur bedauerlich, dass auch unsere besten Lehrbücher über Gehirn- und Rückenmarkskrankheiten so wenig gerade über die allerersten Symptome der nervösen Blasenstörungen berichten, ob im Beginne des Leidens zuerst eine Retentio, oder eine Incontinentia urinae zu beobachten war.

Es ist hier nun nicht der Ort, an dem wir des Längeren auseinandersetzen könnten, welchen Verlauf die einzelnen sensiblen und motorischen Fasern der Blase nehmen. Uns interessiren vor allem 2 Nervenpaare. Zunächst die N. hypogastrici, d. h. diejenigen Nerven, die aus dem Ganglion mesentericum inferius heraustreten, auf der Lendenwirbelsäule gelegen sind und von oben her zum Plexus hypogastricus ziehen. Zweitens die sehr wichtigen N. sacrales, die, aus den 1. bis 3. Sacralwurzeln

stammend, gleichfalls in den Plexus hypogastricus eintreten. Diese letzteren Nerven, deren Bedeutung zuerst von Eckard erkannt wurde, werden auch N. erigentes genannt. Unter diesem Namen werden auch wir sie fortan führen. Wenden wir uns zunächst zu den N. hypogastrici, so haben ausser Sokowin vor Allem Nawrocki und Skabitschewsky ihre isolirte Reizung beschrieben. Sie fanden das interessante Resultat, dass in jedem N. hypogastricus sowohl sensible, als auch motorische Fasern verlaufen, und konnten den Nachweis führen, dass das Ganglion mesentericum inferius für sie als Reflexcentrum fungire. Eine zweite sehr wichtige Versuchsreihe wurde sodann durch v. Zeissl begonnen. Seine Untersuchungen, ebenso wie diejenigen von Nawrocki und Skabitschewsky sind zum Theil später auch von Langley und Anderson in ihrer sehr ausführlichen Arbeit über die Innervation der Baucheingeweide bestätigt worden. Die Ergebnisse der v. Zeissl'schen Beobachtungen sind für die ganze Lehre vom Blasenschluss und der Blasenentleerung von ausserordentlicher Bedeutung. Wenn wir dieselben kurz zusammenfassen, so konnte v. Zeissl feststellen, dass erstens in den N. hypogastricis motorische Fasern für den Sphincter vesicae verlaufen, und Hemmungsfasern für den Detrusor. Zweitens aber gelang es ihm, den Nachweis zu führen, dass in den N. erigentes motorische Fasern für den Detrusor verlaufen und Hemmungsfasern für den Sphincter internus. Wir finden hier zum ersten Male in der Literatur über die Nerven der Blase die Hemmungsfasern erwähnt, deren bisheriges Fehlen in dem Verständniss für die Physiologie der Blase geradezu eine Lücke lassen musste. Hierbei möchte ich hervorheben, dass das, was v. Zeissl unter Hemmungsfasern zu verstehen scheint, nehmlich solche Nerven, deren Erregung eine zu Stande gekommene oder bestehende Contraction, bezw. Tonus aufzuheben vermag, von der modernen Physiologie nicht anerkannt wird. Vielmehr dürfen wir uns unter Hemmungsnerven für irgend einen Bewegungsvorgang nicht etwa solche Fasern vorstellen, die direct zum Muskel führen, sondern Nervenbahnen, zwischen denen und dem betreffenden Muskel, eine Ganglienzellengruppe (Centrum, Reflexcentrum) interpolirt ist, so dass die Reizung dieser Nervenfasern die sonst von jener

Ganglienzellengruppe (Centrum, Reflexcentrum) aus zu Stande kommende Erregung hemmt, bezw. nicht in Kraft treten lässt. Zwar lehnen sich im Grossen und Ganzen die Versuche v. Zeissl's an diejenigen von Fellner an, der nachgewiesen hatte, dass sich in den N. erigentes motorische Fasern für die Längsmusculatur des Darmes und Erschlaffungsfasern in dem Sinne v. Zeissl's für die Ringmusculatur verlaufen, dass aber in den N. hypogastricis umgekehrt motorische Fasern für die Ringmusculatur, Hemmungsfasern für die Längsmusculatur sich befinden. Allein seine Untersuchungen waren nur auf den Darm beschränkt und v. Zeissl gebührt das Vorrecht, gerade für die Thätigkeit der Blase diese so fundamental wichtigen Thatsachen constatirt zu haben. Es ist durch sie vor allem anderen der Nachweis geliefert, dass in den N. erigentes Fasern verlaufen, deren Erregung, gleichgültig woher sie stammen, das Nachlassen des reflectorischen Tonus des Sphincter internus zur Folge hat.

Nehmen wir nunmehr den durch die genauere Detaillirung der Nervenbahnen unterbrochenen Faden der physiologischen Betrachtungen über den Modus der Harnentleerung wieder auf, so haben wir oben zur Genüge zeigen können, dass es nicht richtig war, anzunehmen, dass der Sphincter rein mechanisch vom Detrusor überwunden werde. Nunmehr haben wir durch die v. Zeissl'schen Untersuchungen Nervenbahnen kennen gelernt, durch deren Erregung der Sphincter sei es reflectorisch, sei es willkürlich erschlafft.

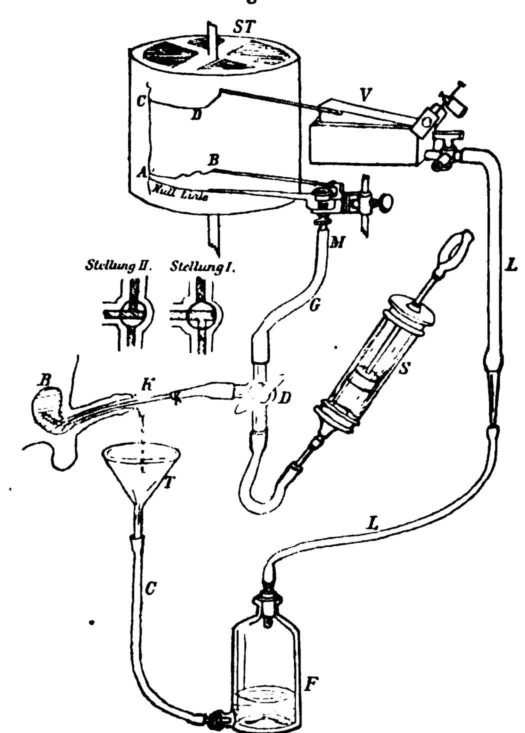
Es fragte sich nunmehr, ob diese interessanten Untersuchungen v. Zeissl's, die bisher nur theils an curaresirten, theils an narkotisirten Hunden gewonnen wurden, sich auch in irgend einer Form auf den lebenden Menschen anwenden liessen, d. h. ob wir den Nachweis führen konnten, dass der Sphincter willkürlich oder reflectorisch erschlaffe, ohne durch den Detrusor überwunden zu werden. Dieses ist in der That zum Theil schon durch Genouville geschehen, ohne dass der Autor die Bedeutung der Ergebnisse seiner Untersuchungen nach dieser Richtung hin genügend betont hätte. In einigen Fällen führte Genouville einen Katheter in die Urethra ein und füllte durch denselben die Blase. Gleichzeitig stand der Katheter mit einem Manometer in Verbindung. Selbstverständlich stieg das Manometer

mit zunehmender Blasenfüllung. Als aber Genouville den Versuchspersonen aufgab, an dem Katheter vorbei die Blase zu entleeren, sank das Manometer fast constant bis auf Null. Graphisch dargestellt, bestand bei diesen Untersuchungen die Curve aus 2 Schenkeln, einen ansteigenden und einen fast steil abfallenden. Wenn auch diese Versuche schon an und für sich den deutlichen Beweis liefern, dass der Spincter spontan erschlafft war und nicht vom Detrusor überwunden wurde, da sonst der zweite Schenkel der Curve, der der Dauer der Harnentleerung entspricht, unmöglich nur dauerndes Sinken zeigen konnte, so kam es mir doch darauf an, genau festzustellen, welchen Stand die Curve gerade in dem Augenblick hat, in dem der erste Tropfen die Blase verlässt.

Diesen ungemein wichtigen Punkt suchte ich in folgender Weise zu fixiren. Einem Mann wurde ein Katheter eingeführt, der mit einem Dreiwegehahn verbunden war. Der zweite Schenkel des Hahnes stand durch einen Schlauch mit einem Gad'schen Blutdruckmanometer in Verbindung, dessen horizontal verlaufender Schreibhebel auf einer rotirenden Trommel die Curven graphisch darstellen sollte. Der dritte Schenkel des Dreiwegehahnes war durch einen Schlauch mit einer Druckspritze in Verbindung gebracht. Der Mann selbst, an dem der Versuch gemacht werden sollte, lag auf einem Untersuchungstische. Unter der Harnröhre war ein Trichter befestigt, der vermittelst eines Schlauches mit einer am Boden stehenden Druckflasche in Verbindung stand. In den Hals der Flasche mündet ein Schlauch, der zu einem Gad'schen Volumenschreiber (sog. Aëroplethysmographen) führte. Der Schreibhebel dieses Volumenschreibers war dazu eingerichtet, um gleichfalls auf der obigen Trommel Curven aufzuzeichnen. Der Zapfen des Dreiwegehahnes wurde nun so gestellt, dass zunächst die Verbindung mit dem Manometer geschlossen war. Spritzte man jetzt vermittelst der Druckspritze lauwarme Borsäurelösung in die Blase und drehte nunmehr den Zapfen um, so dass die Verbindung des Katheters mit dem Manometer wieder hergestellt war, so verzeichnete der Schreibhebel auf der Trommel den in der Blase herrschenden Druck. Setzte man jetzt die Trommel in Bewegung und forderte nunmehr den Mann auf, neben dem Katheter die Blase zu entleeren, so floss ein Theil

des Blaseninhaltes durch den darunter befindlichen Trichter in die Druckflasche, verdrängte eine entsprechende Menge Luft aus der Flasche und setzte so den Schreibhebel des Volumenschreibers in Bewegung. Der Moment, in dem der erste Tropfen aus der Blase in den Trichter fällt, wird vom Hebel des Volumenschreibers registrirt. Da die Trommel in Bewegung ist, so erhalten wir auf ihr 2 Curven. Die untere wird von dem Manometer geschrieben und giebt den Druck in der Blase an, sowohl vor, als auch während ihrer Entleerung. Die obere Curve dagegen, die von dem Volumenschreiber gezeichnet wird, setzt erst in dem Augenblick ein, in dem der erste Tropfen aus der Blase in den Trichter fällt und zeigt so das Volumen der durch die Flüssigkeit verdrängten Luft an. Letzteres ist für unsere Beobachtung ohne Belang. Die beifolgende Figur soll die Versuchsanordnung erläutern.

Fig. 1.



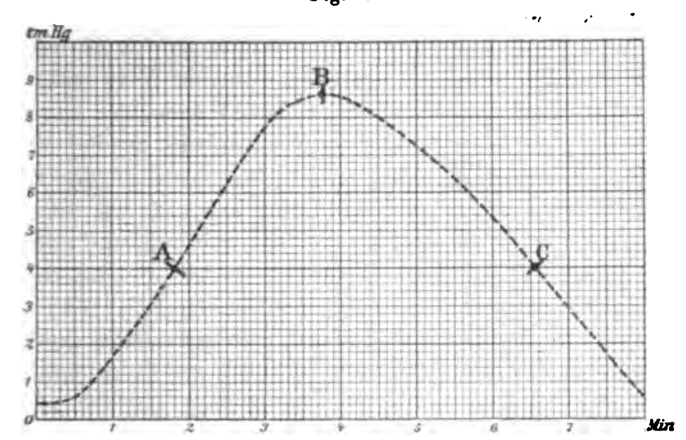
Der Katheter K kann durch den Dreiwegehahn D mit der Spritze S oder dem Gad'schen Blutdruckmanometer M verbunden werden. Stellung I des Zapfens zeigt die Verbindung mit der Spritze. Stellung II die Verbindung mit dem Manometer. Aus der Blase B fliesst der Inhalt durch den Trichter T in die Flasche F und setzt durch den Luftschlauch L den Volumenschreiber V in Bewegung. — Das Manometer M schreibt die Druckcurve AB, der Volumenschreiber V die Volumencurve CD auf der Schreibtrommel ST.

Bevor wir nun zur Verwerthung der durch die beiden Curven gewonnenen Resultate schreiten, ist es nöthig, uns vorher einmal theoretisch den Druck in der Blase während ihrer Entleerung zu vergegenwärtigen. Denken wir uns den reflectorischen Verschluss des Sphincter internus der constanten Grösse x gleichgesetzt, so ist er eben im Stande, einem in der Blase herrschenden Druck, der gleichfalls nur so gross wie x ist, das Gegengewicht zu halten. Steigt jetzt der Druck in der Blase um a, wird er also $x + a$, so wird natürlich der Sphincter überwunden werden, da seine höchste Leistung nur x beträgt. Jetzt wird Urin aus der Blase ausfliessen können. Mit dem Moment aber, wo der Druck in der Blase um den Werth a wieder sinkt, muss der Sphincter wieder schliessen; es kann kein Urin weiter ausfliessen. Dass dieser sofortige Sphincterenschluss beim Nachlassen des Innendrucks in der Blase nicht etwa Hypothese ist, sondern auf genauer Beobachtung beruht, habe ich bereits Anfangs dieser Arbeit nachweisen können. In den Fällen, wo der Blasendruck durch Einspritzen in die Ureteren gemessen wurde, gab der Sphincter immer nur bei einem bestimmten Druckwerth nach. (Vergleiche oben die Unterschiede zwischen Eröffnungs- und Schliessungsdruck.) Denken wir uns jetzt die Drucksteigerung in der Blase von x zu $x + a$ als Curve, so wird dieselbe naturgemäss ansteigen, um bei $x + a$ den Gipfel zu erreichen. In diesem Moment fliesst der Blaseninhalt ab und die Curve beginnt nunmehr zu sinken, bis der Sphincter wieder schliesst, d. h. die Curve ihren Ausgangspunkt x erreicht hat. Damit aber der Sphincter offen gehalten werde, müsste dauernd der gleiche Druck ausgeübt werden, mit dem er eröffnet wurde, d. h. der Druck $x + a$. Dann müsste sich aber auch die Curve als horizontale Linie gleich dem Werthe von $x + a$ weiter fortbewegen. Finden wir aber, dass der Sphincter sich öffnet zu einer Zeit, wo die Curve ihren Gipfel schon überschritten hat und sehen, dass er offen bleibt, und der Blaseninhalt abfliesst, obwohl die Curve sich nicht in einer horizontalen fortbewegt, sondern dauernd sinkt, so kann naturgemäss nicht mehr der Detrusor die treibende Kraft sein, die den Blaseninhalt herauspresst. Es kann also auch nicht der Sphincter mechanisch von dem Detrusor überwunden werden.

Was nun die Curven in unseren Versuchen betrifft, von denen ich 9 angestellt habe, so sahen wir, dass die untere Curve, die den Druck in der Blase angiebt, Anfangs unregelmässig verläuft. Diese Unregelmässigkeit war durch die Bewegungen mit der Druckspritze verschuldet. Nun sahen wir die Curve mit zunehmender Spannung in der Blase dauernd ansteigen, bis sie den Höhepunkt erreicht, um dann mit geringen Elevationen allmählich auf die 0-Linie zu sinken. Betrachten wir jetzt die obere Curve, die mit dem Moment sich von der Halblinie erhebt, wo der erste Tropfen aus der Blase in den Trichter geflossen ist, wo also der Sphincter erschlafft ist, so fanden wir sie rasch ansteigen, entsprechend dem verdrängten Luftvolumen. Allein uns interessirte einzig und allein in der oberen Curve ihr Anfangspunkt. Da die Trommel in Bewegung war, so waren wir in der Lage, den Beginn der oberen Curve, d. h. den Moment der Sphincterenerschlaffung, auf die untere Curve zu übertragen, d. h. genau den Druck anzugeben, der in dem Augenblick in der Blase geherrscht hat, als sich der Sphincter öffnete. (Gleichzeitig will ich hier erwähnen, dass wir bei der Anfertigung der folgenden Curven durch exact ausgeführte Controlversuche, deren Beschreibung zu weit führen würde, den Zeitverlust verrechnet haben, der dadurch entstand, dass die ersten Tropfen, die aus der Blase in den Trichter fielen, eine gewisse Zeit brauchten, um nach Verdrängen von Wasser und Luft in der Druckflasche den Schreibhebel in Bewegung zu setzen.) Wir sahen nun unter den 9 Versuchen 5mal den Sphincter sich öffnen zu einer Zeit, wo die Curve des Blasendrucks im Sinken begriffen ist; 3mal trifft der Eröffnungsmoment die ansteigende Curve und 1mal fällt er mit dem Gipfel der Curve zusammen. Diese Verhältnisse habe ich versucht durch das folgende Schema zu veranschaulichen, in welchem die Punkte A, C und B auf der Curve den Eröffnungsmoment der Blase bedeuten bei steigendem, maximalem und sinkendem Blasendruck.

Da nun in der Mehzahl der Fälle bei meinen Untersuchungen der Moment der Blasenentleerung nicht mit der höchsten Detrusorencontraction zusammenfällt, sondern sich auf einem beliebigen Punkte der absteigenden Curve (vgl. Punkt C des Schemas)

Fig. 2.



befindet, da sich ferner die Curve während der Entleerung nicht auf gleicher Höhe hält, sondern fast constant sinkt, so ist das ein neuer stringenter Beweis, dass es nicht der Detrusor ist, der durch die Kraft seiner Contraction den Sphincter überwindet, und ihn zwingt, dauernd offen zu bleiben. Wir sehen dagegen den Moment der Blaseneröffnung unabhängig von der Detrusorencontraction, und in Folge dessen einmal mit dem Gipfel der Curve zusammenfallen und des öfteren auch auf der ansteigenden Curve.

Nachdem wir nunmehr sowohl aus der Berechnung des Dr. Stone gesehen haben, dass die Fläche des Orificium internum nur etwa $\frac{1}{360}$ der Blasenoberfläche beträgt, und der Detrusor, wie schon oben erwähnt, eine so grosse Kraft nicht ausüben kann, um etwa 5,6 kg Gewicht zu überwinden; nachdem wir ferner durch die autographische Registrirung den Beweis erbracht haben, dass der Sphincter nicht vom Detrusor mechanisch überwunden wird, sind wir zu der Ansicht gezwungen, dass die Oeffnung des Blasenverschlusses lediglich durch Aufhebung des Reflextonus des Sphincter internus erfolgen muss. So lange wir über eine ermöglichte Hemmung des reflectorischen Blasenverschlusses, sei es, dass sie willkürlich vom Gehirn oder reflectorisch vom Rückenmark aus zu Stande kommt, keine Vorstellung hatten, war es schwierig, sich eine befriedigende Erklärung

für die Harnentleerung zu verschaffen. Immer musste das mechanische Princip, d. h. das Uebergewicht des Detrusor über den Sphincter aushelfen. Seitdem aber Fellner und v. Zeissl nachgewiesen haben, dass die Erregung einzelner Nervenfasern das Nachlassen einer bestehenden Contraction derselben Musculatur des Darmes und des Sphincter vesicae internus, zur Folge haben, können wir auch zu anderen Vorstellungen über den Blasenmechanismus gelangen und wir treten nunmehr vor die Frage, ob wir uns die Harnentleerung als einen rein reflectorischen oder willkürlichen Act zu denken haben. Ueber die reflectorische Function der Blasenmusculatur brauchen wir kein Wort weiter zu verlieren; sie besteht zu Recht und galt bisher wohl auch häufig als die einzig herrschende Methode der Blasenentleerung. Nur blieb jene Frage ungelöst, wie es doch möglich sei, dass wir trotzdem in der Lage sind, auch willkürlich Urin zu lassen. Die Schwierigkeit lag vor Allem darin, dass die Blase glatte Musculatur besitzt, nach den bisherigen physiologischen Anschauungen aber nur die quergestreiften Muskeln willkürlich innervirt werden sollen. Allein diese Ansicht ist doch nicht mehr Gemeingut aller Physiologen. So spricht sich auch Le Gross Clark gegen sie aus, zumal ja auch in dem quergestreiften Herzmuskel, der doch dem Willen unterworfen sei, das physiologische Princip durchbrochen ist. Eine Ausnahme, allerdings im entgegengesetzten Sinne, scheint übrigens auch der Brücke'sche Accommodationsmuskel zu bilden, da er zwar nur glatte Muskelfasern enthält, trotzdem aber dem Willen unterworfen ist. Es ist derjenige Muskel des Auges, dessen wir uns beim Zielen bedienen, und dass wir hierbei das Auge nach unserem Willen in den kürzesten Zeitintervallen bald für einen näheren, bald für einen entfernter gelegenen Punkt einstellen können, bedarf wohl erst nicht der Erwähnung. Man kam sodann zu der Vorstellung, da man doch nun einmal die glatte Blasenmusculatur nicht willkürlich innerviren kann, dass es vielleicht nur eines Anfangsreizes bedürfe, um dann den weiteren Ablauf der Blasenbewegungen zu erzielen. Ich will hier nur das von Born citirte Beispiel der Oesophagusreizung anführen. Wird derselbe in seinem obersten Theile sensibel gereizt, so geräth seine Musculatur, ohne dass sie de facto irgend einen Gegenstand weiter

zu befördern hatte, trotzdem in peristaltische Bewegung. Diese Theorie des Anfangsreizes wurde in der That auch für die Blase in Anspruch genommen, und zwar glaubte man in der Bauchmusculatur jenes Moment zu erblicken, das gleichsam das Rad in's Rollen oder besser gesagt den Urin in Fluss bringen sollte. Da diese Musculatur quergestreift ist, braucht man sich ja nur vorzustellen, dass die Bauchpresse willkürlich innervirt wird, die diesen Reiz dann ihrerseits auf die Blase überträgt. Ja, man ging sogar noch weiter, indem man annahm, dass es der Bauchpresse gelingt, den Urin aus der Blase zu treiben. In der That wäre hiermit eine rein willkürliche Blasenentleerung zu Stande gebracht, wenn nur die Prämisse richtig wäre, dass wirklich die Bauchpresse die ihr vindicirte Fähigkeit besässe. Andere hingegen begnügten sich mit der Annahme, dass die Bauchpresse den Urin nur in den Anfangstheil der Urethra treibe, dort den bekannten Harndrang erzeuge und nunmehr den Detrusor zur Contraction zwinge.

Allein auch diese vermittelnde Stellung ist, wie wir bald sehen werden, nicht haltbar. Zunächst einmal ist es nicht klar, wenn die Bauchpresse den Urin in den Anfangstheil der Urethra zu treiben im Stande ist, weshalb sie ihn dann nicht durch die ganze Länge der Harnröhre treibt. Ergo wird sie ihn wohl auch nicht nach Ueberwindung des Sphincter internus in den prostatischen Theil der Harnröhre hineinpressen können. Sodann aber bietet uns das Bild der completten Blasenlähmung einen recht deutlichen Beweis dafür, dass die Bauchpresse allein den Urin nicht entleeren kann, denn sonst würden jene Unglücklichen, die auf den Katheter angewiesen sind, ohne Zweifel sich ihrer dem Willen unterworfenen und nicht gelähmten Bauchmusculatur bedienen, um sich von ihrem Blaseninhalt zu befreien. Speciell Wagner hat in ganz besonderer Weise auf diese gelähmte Blase hingewiesen und nach dem Vorgange von Heddaeus empfohlen, in den geeigneten Fällen mit der auf die Bauchdecken aufgelegten Hand die Blase zu entleeren.

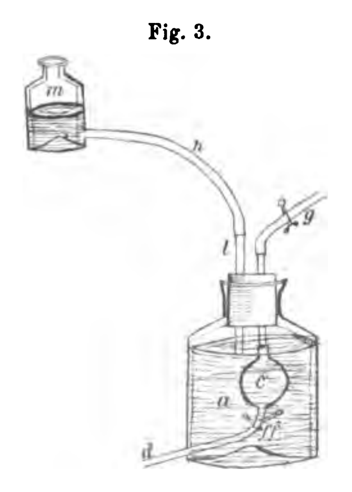
Um endlich einmal die Bedeutung der Bauchpresse für die Blasenentleerung klarzustellen, haben wir einen Versuch angeordnet, der in deutlichster Weise das Verhältniss der Bauchpresse zur Blase demonstrirt. Wir nahmen eine recht weite

Flasche, die am Boden einen Tubulus hatte. Durch den Hals der Flasche führten wir einen grossen Gummiballon, der nach oben und unten in einen dünnen Schlauch überging. Der untere Schlauch wurde kurz unterhalb des Ballons durch 2 Klemmen platt gedrückt, so dass er sanft schloss, und durch den Tubulus mittelst eines Glasrohres und eines Kautschukstopfens hindurchgeführt. Der Hals der Flasche war mit einem doppelt durchbohrten Kautschukstopfen verschlossen. Durch das eine Loch dieses Stopfens wurde nur der obere Schlauch des Gummiballons, der in eine Glasröhre endigte, hindurchgeleitet und mit einer Klammer abgesperrt. Durch das zweite Loch führte eine andere Glasröhre, die mit einem Schlauch verbunden war, der zu einer viel höher stehenden Druckflasche führte.

Beifolgende Figur diene zur Illustration des Versuches.

In unserem Experimente sollte der Ballon c die Blase und der Innenraum der Flasche a die Bauchhöhle repräsentiren. Es wurde nun zunächst die weite Flasche a von m aus durch den Verbindungsschlauch h etwa bis zur Hälfte gefüllt; ebenso der Ballon c durch seinen zuführenden Schlauch g. Verband man jetzt das Glasrohr l mit dem Schlauche g, setzte somit die obere Flasche m mit dem Ballon in Verbindung und liess nun Wasser aus m nach g dringen, so öffnete sich die geklemmte Stelle des Schlauches und das Wasser floss aus dem unteren Schlauche d ab. Löste man dagegen jetzt die Verbindung von m nach c und führte die Glasröhre l wieder in den Korken der Flasche a und goss nun aus m nach a Wasser, so floss kein Wasser aus dem Ballon c ab, obwohl dieser ziemlich gefüllt war. Dagegen öffnete sich die geklemmte Stelle des Schlauches sofort, sobald wieder m mit g verbunden und Wasser durch die obere Flasche m gegossen wurde.

Fig. 3.



Der Vorgang ist einfach zu erklären. Floss aus m durch

h Wasser in das zweite Gefässe a, so comprimirte das Wasser, da es nach allen Seiten hin drücken musste, mit der gleichen Kraft sowohl den Ballon c als auch das Abflussrohr d; es konnte somit aus c nichts nach d überfliessen. Brachten wir dagegen den oberen Schlauch g des Ballons c durch die Glasröhre l mit der höher stehenden Druckflasche m in Verbindung und liessen aus m Wasser nach c fliessen, so hatten wir dadurch den Innendruck in c vermehrt und zwar um die ganze Höhe von c nach m. Dieser Druck genügt auch, um den Druck der Klammer ff zu überwinden und Wasser aus d abfliessen zu lassen. —

Uebertragen wir jetzt den Versuch auf die Verhältnisse des Körpers, so bedeutet das weite Gefäss a die Bauchhöhle, und c die in ihr befindliche Blase. Wenn wir aus der höher stehenden Druckflasche m Wasser in das weite Gefäss a fliessen lassen, so bedeutet das die Erhöhung des intraabdominalen Druckes, wie solche durch die Thätigkeit der Bauchmuskeln, bezw. Bauchpresse erzielt wird. Wie diese Drucksteigerung in der weiten Flasche nicht nur den Ballon c allseitig comprimirt, sondern auch das Abflussrohr d, so wirkt die Erhöhung des intraabdominalen Druckes in gleicher Weise auf die Blase und auf die von ihr abgehende Urethra. Schon aus diesem Grunde kann wohl die Bauchpresse den abdominalen Druck erhöhen, aber in Folge ihrer gleichzeitigen Compression aller Theile keinen Urin aus der Blase treiben. Wenn wir aber in unserem Versuche den Schlauch h mit dem Ballon c vermittelst des Schlauches g verbinden, und nun von m herab Wasser einfliessen lassen, so steigt der Druck in c ganz ausserordentlich und überwindet den Schluss seitens der Klammern ff. Auf die Blase übertragen heisst das, wenn wir ihren Innendruck erhöhen, sei es durch die Contraction des Detrusors, sei es, wie es Heddaeus und Wagner gethan haben, indem sie durch die Bauchdecken hindurch direct die Blase comprimirten, so konnte dieser erhöhte Druck wohl den Verschluss des Sphincter internus als auch den Compressor urethrae überwinden, die beiden in unserem Experiment durch die Klammern ff versinnbildlicht waren.

Aus diesem physikalischen Experiment geht mit aller Deutlichkeit hervor, dass die Bauchpresse an und für sich niemals

den Urin aus der Blase treiben kann, so lange der Sphincter geschlossen ist. In dem Moment freilich, wo der Sphincterenschluss nachgelassen hat, wo also gleichsam der Innenraum der Blase mit der Aussenwelt in Verbindung getreten ist, da kann sie voll und ganz wirken und auch bei jeder Harnentleerung in Thätigkeit treten, um den Act zu beschleunigen. Will man sie dagegen, wie bei tiefster Inspirationsstellung, ausschliessen, so dauert eben die Urinentleerung um so länger.

Selbstverständlich ist auf Grund dieser Beweisführung auch die Annahme hinfällig, dass die Bauchpresse im Stande wäre, auch nur einige Tropfen Urin in den Anfangstheil der Urethra hineinzutreiben, um so Harndrang zu erzeugen. Was nun den letzteren anbetrifft, so hat man sich gewöhnt, die Auslösung desselben in den Anfangstheil der Harnröhre zu verlegen. Diese Anschauung theilen sowohl Goltz, Landois und Kuss, wie auch später Dittel und Finger. Ja gerade Ersterer hat aus der klinischen Beobachtung, dass Fremdkörper und Tumoren der Blase so lange keinen Harndrang hervorrufen, als sie nicht in das Lumen der Harnröhre hineinragen, den Nachweis führen wollen, dass in der That der prostatische Theil der Urethra der typische Ort für die Erregung des Harndranges sei. Finger suchte diese Anschauung auch noch durch die Beobachtung zu stützen, dass Patienten, die an einer Prostatitis oder einer Gonorrhoea posterior leiden, besonders von Harndrang gequält werden, oder gar, dass die Einführung einer Sonde oder eines Guyon'schen Katheters regelmässig dann Harndrang erzeugen, wenn das Instrument den prostatischen Theil der Urethra berührt. Was nun die letzte Beweisführung anbetrifft, so giebt es eine ebenso grosse Reihe von Patienten, die bei der Einführung eines Instrumentes an der betreffenden Stelle nichts Besonderes verspüren, wie es andererseits wiederum eine Kategorie von Leuten giebt, die bei einer Instillation von Argentum nitricum in die Blase selbst weniger Empfindlichkeit und mitunter sogar überhaupt keine verspüren, als wenn das Medicament den prostatischen Theil der Harnröhre getroffen hat, obwohl Bell anatomisch den Nachweis geliefert hat, dass der Anfangstheil der Urethra keinen grösseren Reichthum an nervösen Elementen aufweise, als die übrigen Partien der Blase. Es wird sich eben häufig das Ge-

fühl des Blasenschmerzes von dem des Harndranges gar nicht unterscheiden lassen, da wir annehmen müssen, dass die sensiblen Nerven der Blase nach der sehr richtigen Differenzirung nach Guyon sowohl durch Distension wie in normaler Weise, als auch durch Contact in anomaler Weise gereizt werden. Letzterer wird nun eben sowohl Blasenschmerz als auch Harndrang hervorrufen können und den Schmerz besonders leicht dann, wenn irgend ein Theil der Blase entzündet ist. Als was wir aber den Harndrang im gewöhnlichen Leben aufzufassen haben, das ist überhaupt erst in den letzten Jahren festgestellt worden. Nach den schönen Untersuchungen von Dubois und vor Allem von Genouville ist der Beweis erbracht, dass Harndrang Detrusorencontraction bedeutet. Die Verbindung eines in die Blase eingeführten Katheters mit einem Manometer hat von den verschiedensten Forschern ausgeführt, regelmässig beweisen können, dass mit dem Moment, wo der Harndrang auftrat, das Manometer rasch stieg, um beim Nachlassen des Dranges sofort zu fallen. Dass naturgemäss bei den verschiedenen Leuten der Harndrang ganz verschieden auftreten kann, ist von Mosso und Pellancani, Born, Dubois und Genouville zur Genüge bewiesen worden. Es kommt eben darauf an, welches die elastische Kraft der Blase an und für sich ist. Im Allgemeinen haben die Untersuchungen ergeben, dass sich bei dem normalen Menschen die Blase zu contrahiren beginnt, sobald sie etwa 250 g Inhalt birgt. Spritzt man dagegen von aussen Flüssigkeiten in die Blase, so beginnt bereits bei 150 g Inhalt der Detrusor darauf zu reagiren, d. h. es stellt sich bereits bei 150 g Harndrang ein. Hieraus geht aber auch hervor, dass ceteris paribus es nicht die absolute Menge des Blaseninhalts ist, die den Harndrang hervorruft, sondern dass die Tolerabilität der Blase hierbei das ausschlaggebende Moment ist.

Wenn wir nunmehr den Betrachtungen über die eigentliche Bedeutung der Bauchpresse für die Urinentleerung gefolgt sind und uns auch über das eigentliche Wesen des Harndranges zur Genüge orientirt haben, können wir jetzt zu der bereits oben angeregten Frage, wie wir uns die willkürliche Harnentleerung zu denken haben, zurückkehren. Das ganze Princip schien daran zu scheitern, dass, wie schon oben erwähnt, die Blase glatte

Musculatur besitzt, die wir willkürlich nicht in Thätigkeit setzen zu können glauben. Die Annahme, dass wirkliche Contraction der Bauchpresse uns gleichsam über diesen todten Punkt hinweghelfe, haben wir aus den oben geführten Beweisgründen gleichfalls fallen lassen müssen. Trotzdem bleibt die Thatsache der willkürlichen Harnentleerung unter allen Umständen bestehen, und wir sind zu der Anschauung gezwungen, dass auch die glatte Musculatur der Blase sich unserem Willen fügt. Ich weiss, dass ich damit den üblichen physiologischen Anschauungen absolut und zwar in den fundamentalsten Fragen widerspreche. Aber ich erinnere hierbei nur an die bereits in dem ersten Theile dieser Abhandlung erwähnten Versuche. Ich hatte die Blase durch den Katheter gefüllt, denselben sodann in den prostatischen Theil der Urethra zurückgezogen. Die von mir Untersuchten konnten nun auf Aufforderung willkürlich den Urin entleeren und a tempo die Entleerung unterbrechen, obwohl sich die Dammmusculatur nicht contrahiren konnte, da sie durch den Katheter an der Contraction verhindert war. Es blieb immer die interessante Erscheinung, dass die Leute im Stande waren, auf Commando den Urinstrahl zu unterbrechen. Einem etwaigen Einwande, dass die Blasenentleerung vielleicht deshalb hätte sistiren können, weil durch die um die Wand des Katheters erfolgte Contraction der Dammmusculatur und des Sphincter externus das Auge des Katheters verschlossen worden sei, muss ich damit begegnen, dass ich dieselben Experimente auch mit Kathetern ausgeführt habe, deren einzige Oeffnung sich am Ende befand. Wie soll das Phänomen anders erklärt werden, als dass wir in der That lediglich durch unseren Willen den Sphincter internus zum Verschluss gebracht haben. Es hat keinen grossen Werth, dafür die Erklärung anzunehmen, dass durch die Contraction der Dammmusculatur, die doch immerhin um den Katheter stattfand, gleichsam der Sphincter internus mit in Bewegung gesetzt worden sei. Es ist ja selbstverständlich, dass im gewöhnlichen Leben diese Muskelgruppen zusammenwirken; das würde sie aber trotzdem nicht hindern, unter Umständen, wie in unseren Versuchen, allein in Action zu treten. Ebenso interessant ist aber auch die auf Aufforderung von Neuem erfolgende Blasenentleerung. Auch hier findet mit einem Schlage

sowohl die Contraction des Detrusor als auch die Hemmung des Reflexschlusses des Sphincter internus statt. Da wir aus der obigen Darstellung zur Genüge die Ergebnisse der v. Zeissl'schen Versuche würdigen gelernt haben, die uns lehrten, dass sowohl in den N. erigentes, als auch in den N. hypogastricis gemischte Fasern verlaufen, erregende für den einen Theil der Blasenmusculatur und andererseits Fasern, deren Reizung das Nachlassen einer bestehenden Contraction zur Folge haben, so dürfte jetzt wohl die Thätigkeit der Blasenmusculatur und ihre directe Abhängigkeit von unserem Willensimpulse verständlicher sein.

Fassen wir nun die Resultate unserer Untersuchungen in einigen wenigen Sätzen zusammen, so betonen wir zunächst, dass die einzige wirkliche Kraft, die den Blasenverschluss bildet, in der Thätigkeit des Sphincter internus zu suchen ist, der sich von der Blase direct auf den Anfangstheil der Urethra fortsetzt. Beim Mann bildet dieser Muskel theilweise gleichzeitig die innere Fläche der Prostata. Diese selbst hat, da sie sich erst secundär aus der Harnröhrenwand entwickelt, mit dem Blasenverschluss an und für sich nichts zu thun, da sie ein specifisch drüsiges Organ repräsentirt. Vorübergehend können der Sphincter externus, dessen Bedeutung für diesen Zweck überhaupt nicht zu hoch anzuschlagen ist, und der Compressor urethrae den Blasenverschluss durch eigene Contraction noch mehr verstärken. Der Sphincterverschluss ist aber lediglich als reflectorischer Tonus aufzufassen, der durch den Reiz, den die Dehnung der Blasenwand durch den sich ansammelnden Harn auf die sensiblen Nerven der Blase ausübt, dauernd unterhalten wird. Beim Kinde ist im ersten Lebensjahre der Act der Urinentleerung ein reflectorischer. Beim Erwachsenen dagegen ist er entweder als ein reflectorisch-willkürlicher aufzufassen, oder aber er kann auch auf reiner Willkür beruhen. Ersteres will sagen, dass nur der Anfang des Actes der Harnentleerung ein reflectorischer Vorgang ist, die Fortsetzung desselben aber dem Willen unterworfen bleibt. Indem nehmlich die sensiblen Nerven der Blase durch die sich ansammelnde Urinmenge gereizt werden, dringt dieser Reiz zunächst unbewusst nach dem Reflexcentrum im Lendenmark. Hier wird derselbe auf die motorischen Nerven der Blase

übertragen und es erfolgen die ersten reflectorischen Detrusorencontractionen, die uns vorläufig noch gar nicht zum Bewusstsein kommen. Wird dieser Reiz, den die sensiblen Nerven erfahren, jedoch grösser, so dass auch die Detrusorencontractionen heftiger werden, so geht derselbe über die Station des Centrum im Lendenmark hinaus und gelangt nach dem Gehirn, um dort das Gefühl des Harndrangs auszulösen, da wir oben zur Genüge betont haben, dass Harndrang verstärkte Detrusorencontraction bedeutet. Sobald wir dann Harndrang empfinden, schicken wir vom Hirn aus eine Erregung nach dem im Lendenmark gelegenen Centrum für den Blasenschluss, wodurch die von demselben Centrum reflectorisch ausgelöste Sphinctercontraction gehemmt wird. Der Sphincter erschlafft nunmehr und der Urin kann ausfliessen. Von jetzt an kann auch die Bauchpresse in Action treten und bewirken, dass der Urin möglichst schnell entleert wird. Sind wir dagegen aus äusseren Gründen gezwungen, die Harnentleerung zu verhindern, so muss die schon bestehende reflectorische Sphinctercontraction noch verstärkt werden. Dies geschieht, indem wir den nach Maassgabe der sensiblen Erregung seitens der Blasenwand sich verstärkenden, reflectorischen Sphincterverschluss nicht willkürlich inhibiren. Gleichzeitig contrahiren wir auch die gesammte Dammmusculatur und den Sphincter externus, um die Verschlusskraft des Sphincter internus zu erhöhen.

Ebenso kann aber auch die Urinentleerung eine rein willkürliche sein, indem, ohne dass wir die Empfindung des Harndranges zu verspüren brauchen, unser Wille allein ausreicht, um von den Centren der Hirnrinde aus, jene oben beschriebene Reflexhemmung in Scene zu setzen. Der Wille setzt eben da ein, wo im gewöhnlichen Leben die Detrusorencontractionen als Harndrang empfunden werden.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Professor I. Munk für die liebenswürdige Unterstützung bei dieser Arbeit, für die vielfache Anregung, die ich erfahren, sowie auch Herrn Privatdocenten Dr. René du Bois-Reymond, Abtheilungsassistenten am physiologischen Institut, für die freundliche Hülfe bei der Anordnung der physikalischen Versuche meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Barkow, Untersuchungen über die Harnblase des Menschen. Breslau 1858.
Bechterew und **Mieslawski**, Hirncentren für die Bewegung der Blase. Neurolog. Centralbl. 7.
Bochefontaine, Archiv. de phys. normal et pathol. 1876.
Born, Zur Kritik über den gegenwärtigen Stand der Frage über die Blasenfunction. Deutsche Zeitschr. für Chirurgie. Bd. 25.
Budge, Ueber den Einfluss des Nervensystems auf die Bewegung der Blase. Zeitschr. für rationelle Med. 1864.
Budge Zur Physiologie des Blasenschliessmuskels. Pflüger's Archiv. 1872.
Budge, Ueber das Centrum genito-spinale. Dieses Archiv. Bd. 15.
Cadiat, Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1877.
Courtade et J. F. **Guyon**, Contribution à l'étude de l'innervation motrice de la vessie. Archive de la physiologie. 1896.
Dubois, Ueber den Druck in der Blase. Inaug.-Dissert. Bern 1876.
v. **Dittel**, Ueber Enuresis. Wiener med. Lehrbuch. 1872.
Eckard, Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Giessen. Bd. III, IV, VII.
English, Atrophie der Prostata. Wiener med. Blätter. 1891.
Finger, Die Blennorrhoe der Sexualorgane und ihre Complicationen. 1893.
Finger, Ueber den Mechanismus des Blasenverschlusses, der Harnentleerung und der physiologischen Aufgaben der Prostata. Allg. Wiener med. Zeitschr. 1893.
Falk, Beiträge zur Physiologie der Blase. Pflüger's Archiv. Bd. XIX.
Fellner, Die Bewegungs- und Hemmungsnerven des Rectums. Med. Lehrb. der K. K. Gesellschaft der Aerzte. Wien 1883.
Fellner, Dasselbe. Pflüger's Archiv. 1894.
Fürbringer, Die inneren Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane.
Genouville, Du rôle de la contractilité vesicale dans la miction normale. Archive de la physiologie. 1894.
Gianuzzi, Journal de la physiologie. 1863.
Goldscheider, Die Rückenmarkskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
Goltz und J. R. **Ewald**, Der Hund mit verkürztem Rückenmark.
Griffith, Observations on the urinary bladder and urethra. Journal of anatomy and physiology. Vol. XXIII, XXV, XXIX.
Guyon, Physiologie de la vessie. Gazette hebdom. de médicine et chirurgie. Paris 1884.
Guyon, Sensibilité de la vessie à l'état normal et pathologique. Annales génitaux urinaires. 1887.
Guyon, Die Krankheiten der Harnwege. Uebersetzt von **Kraus** und **Zuckerkandl**. 1897.
Goltz, Ueber die Function des Lendenmarks des Hundes. Pflüger's Archiv. Bd. VIII.

Heidenhain und Colberg, Versuche über den Tonus des Blasenschliessmuskels. Müller's Archiv für Anatomie und Physiologie. 1858.
Holl, Reichert's und Dubois Reymond's Archiv für Anatomie und Physiologie. 1881.
Jadassohn und Dreyssel, Urologische Beiträge. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 34. Heft 3.
Klinisches Handbuch der Harn- und Sexualorgane von Zuelzer. Abth. I.
Kohlrausch, Anatomie der Beckenorgane.
Jurie, Beiträge zur Kenntniss des Baues und der Verrichtung der Blase und Harnröhre. Med. Lehrbuch. 1873.
Kölliker, Ueber die feinere Anatomie und die physiologische Bedeutung des Sympathicus. Wiener med. Wochenschr. 1894.
Kupressow, Zur Physiologie des Blasenschliessmuskels. Pflüger's Archiv. 1872.
Langer, Zur Topographie der männlichen Beckenorgane. Med. Lehrb. Wien 1862.
Langley, Journal of Physiology. Vol. 12. 1890.
Langley und Anderson, The innervation of the pelvis and andjoining viscera. Forster's Journal of Physiology. 1896.
Le Gross Clark, Some remarks of the anatomy and physiology of the urinary bladder. Journal of Anatomy and Physiology. 1883.
Lesshaft, Ueber einige die Urethra umgebenden Muskeln und Fasern. Reichert's Archiv für Anatomie und Physiologie. 1873.
v. Leyden und Goldscheider, Die Erkrankungen des Rückenmarks und der Med. oblongata. 1895.
Maier, R., Die Ganglien in den harnabführenden Wegen des Menschen und einiger Thiere. Dieses Archiv. Bd. 85.
Mosso und Pellancani, Virchow-Hirsch. 1882.
Müller's Handbuch der Neurasthenie. 1853.
Munk, I., Lehrbuch der Physiologie. 1897. 4. Aufl. S. 368.
Nawrocki und Skabitschewski, Die motorischen Nerven der Blase. Pflüger's Archiv. Bd. XLVIII.
Nussbaum, Innervation des Detrusors. Jahresbericht von Hoffmann und Schwalbe. 1879.
Oudemans, Die Sexualdrüsen der Säugethiere. Harlem 1895.
Paulet, Journal de l'anatomie et physiologie. 1877.
Pilliet, Essai sur la texture du ventile vesicale. Journal de l'anatomie. T. XXIX.
Posner, Diagnostik der Harnkrankheiten. 1894.
de Reynier, Einige Bemerkungen über 17 Fälle von Wirbelfractura. Inaug.-Dissert. Bern 1885.
Riedtmann, Ueber Enuresis. Centralblatt für die Krankheiten der Harn- und Sexualorgane. 1894.
Rosenplänter, Beiträge zur Frage des Sphincterentonus. Petersb. med. Zeitschr. 1867.

Sarbo, Beiträge zur Localisation der Centren für Blase, Mastdarm und Erection. Archiv für Psychiatrie. 1825.
Sauer, Durch welchen Mechanismus wird der Schluss der Harnblase versorgt. Reichert's Archiv. 1861.
Schwarz, Zur Aetiologie der Ischurie im Wochenbett. Zeitschr. für Geburtshülfe und Gynäkologie. Bd. II.
Sherrington, Journal of Physiology. Vol. XIII.
Sokowin, Pflüger's Archiv. 1874.
Sokowin, Jahresbericht von Hoffmann und Schwalbe. 1877.
Tschaussof, Reichert's Archiv. 1883.
Uffelmann, Zur Anatomie der Harnröhre. Zeitschr. für rat. Medicin. 1863.
Ultzmann, Zur Therapie der Enuresis im Kindesalter. Centralblatt für Kinderheilkunde. 1872.
M. v. Zeissl, Die Innervation der Blase. Pflüger's Archiv. 1894.
M. v. Zeissl, Die entnervte Blase. Wiener klin. Wochenschr. 1896.
Wagner, Ueber die ausdrückbare Blase. Wiener klin. Wochenschr. 1882.
Zuckerkandl, Urethra. Eulenburg's Encyclopädie. 1887.

VIII.

Weiteres zur Lehre vom Pneumothorax.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Breslau.)

Von Dr. Sackur.

Meine Arbeit „Zur Lehre vom Pneumothorax“ [1]), zu welcher ich heute einen kleinen Nachtrag bringe, ist im 145. Bande dieses Archivs durch Aron [2]) einer kritischen Besprechung unterzogen worden, die mich nöthigt, zunächst eine kurze Richtigstellung der Aron'schen Ausführungen zu geben, um nicht beim Leser ein unrichtiges Bild von meiner Arbeit aufkommen zu lassen.

Ich hatte untersucht, auf welchem Wege die Dyspnoe beim Pneumothorax zu Stande kommt. Es gab hier 3 Möglichkeiten:

1) Die Dyspnoe hätte auf nervösem Wege entstehen können; denn da die Lunge stark collabirt, so müssen die Vagusendi-

[1]) Zeitschr. für klin. Med. Bd. XXIX. Heft 1 und 2.
[2]) Experimentelle Studien über den Pneumothorax.

gungen, welche schon bei der normalen Exspiration durch das Zusammensinken der Lunge gereizt werden, jetzt einer sehr starken Irritation ausgesetzt sein. Diese war möglicherweise die Ursache zur Verstärkung der Athmung.

2) Der arterielle Blutdruck hätte sinken können; denn da die ansaugende Kraft der einen Pleurahöhle wegfällt, strömt weniger Blut dem Herzen zu, folglich könnte auch weniger als normal in die Arterien geworfen werden. Eine schlechtere Blutversorgung der Medulla oblong. hätte dann den Reiz für das Athemcentrum abgeben können.

3) Die Ursache der Dyspnoe hätte darauf beruhen können, dass das Blut, das durch die collabirte Lunge strömt, sich nicht arterialisiren kann; es müsste weniger O und mehr CO^2 enthalten, als normal, und so das Athemcentrum reizen. Wie weit allerdings diese Venosität des arteriellen Blutes gehen, und ob sie eine sehr wichtige Rolle spielen würde, war wohl von Anfang an nicht zu entscheiden, da möglicherweise eine collabirte Lunge für den Blutstrom ein grösseres Hinderniss darstellen und vielleicht mehr Blut durch die andere entfaltete Lunge gehen könnte.

Das Resultat, zu dem ich auf Grund meiner Untersuchungen kam, war, dass sich nur die dritte Annahme — und auch diese nur zum Theil — als berechtigt erwies; denn *nur der Sauerstoffgehalt des Aortenblutes sinkt wirklich bedeutend*, während die Kohlensäure sich inconstant verhält. (Ueber die Gründe s. meine Arbeit.) Bei rechtsseitigem offenen Pneumothorax sinkt z. B. der Sauerstoffgehalt des Aortenblutes auf die Hälfte. Es strömt also ungefähr eben so viel — wenn nicht mehr — Blut durch die collabirte Lunge, wie durch die gesunde. Ferner zeigen rechts- und linksseitiger Pneumothorax sehr charakteristische Unterschiede; denn ein linksseitiger Pneumothorax gestattet noch eine viel bessere Arterialisirung, als ein rechtsseitiger (offenbar, weil die rechte Lunge voluminöser ist). Damit hängt wohl unzweifelhaft zusammen, dass die Eröffnung der linken Pleura viel besser vertragen wird, als die der rechten. Bei Hunden z. B. ist der rechtsseitige offene Pneumothorax fast unmittelbar tödtlich.

Endlich bewies ich noch, dass, wenn man auf anderem

Wege (durch Athmung verdünnter Luft) das Blut ebenso sauerstoffarm macht, wie beim Pneumothorax, dann auch eine quantitativ ebenso starke Dyspnoe eintritt; dieses Sinken des Sauerstoffgehaltes giebt also in der That eine ausreichende Erklärung für den Grad der Dyspnoe bei Pneumothorax.

Diese Studien waren alle am offenen Pneumothorax gemacht worden, weil bei diesem die Verhältnisse am einfachsten liegen; denn die eine Lunge athmet überhaupt nicht mehr. Zwischen diesem Zustande und der Norm liegen nun offenbar sehr viele Uebergänge, bei denen die Lunge der afficirten Seite mehr oder minder stark mitathmet, je nachdem wenig oder viel Luft im Thorax vorhanden ist. Ich konnte nun ferner beweisen, dass, wenn man einen offenen Pneumothorax bei tiefster Exspiration unter möglichstem Zusammenpressen der Rippen schliesst, dann das Blut sehr viel besser, sogar vollkommen arterialisirt werden kann, und dass Hunde, die bereits im Verenden sind, auf diese Weise wieder zum Leben zurückgerufen werden können.

Bei dieser Lage der Sache war ich etwas überrascht, als ich Aron's Kritik las. Schon im Anfang derselben befindet sich unter directem Hinweise auf meine Arbeit folgender Passus: „Nur den offenen Pneumothorax zu studiren, weil dies am übersichtlichsten ist, dürfte ein nicht gerade zu vertheidigender Standpunkt sein, und Schlüsse aus den Ergebnissen, welche hierbei abstrahirt werden, auch auf die anderen Formen des Pneumothorax zu ziehen, dürfte völlig unzulässig sein“. Nach diesem Satze zu urtheilen, ist Aron der Inhalt meiner Arbeit offenbar nicht im Gedächtniss gewesen, als er die Kritik schrieb; denn, wie soeben gezeigt, habe ich mich auch mit dem geschlossenen Pneumothorax beschäftigt (s. S. 16 meiner Arbeit).

Ueber die von mir gefundene Thatsache der mangelhaften Arterialisirung des Blutes beim Pneumothorax urtheilt Aron, wie folgt: „Dass nach Entstehen eines Pneumothorax der abnehmende Sauerstoffgehalt des Blutes und nicht Nerveneinflüsse die Ursache für die Compensation der Athmung ist, dürfte nicht gerade so wunderbar sein und kaum erst des Beweises bedurft haben, besonders da der Nervenapparat in keiner Weise tangirt wird“. Ist eine Thatsache erst entdeckt, dann ist es immer sehr einfach, sie später als ganz selbstverständlich und

nicht des Beweises bedürftig hinzustellen. Dass sie jedoch nicht selbstverständlich war, glaube ich oben gezeigt zu haben. Dass ferner die oben erwähnten Unterschiede in der Gefahr, die ein rechtsseitiger oder linksseitiger Pneumothorax bietet, auf diesem Wege aufgeklärt sind, dass weiter die Möglichkeit, ein Thier am Leben zu erhalten, auf diesem Wege nachgewiesen ist, davon erwähnt Aron nichts.

Aron sagt, das, was ich gefunden hätte, sei nicht „wunderbar". Ich habe mich vergebens gefragt, wo ich einen Satz geschrieben habe, aus dem man hätte ableiten können, dass ich glaubte, etwas „Wunderbares" ermittelt zu haben. Ich war lediglich der Ansicht, durch meine Versuche die einem bisher nur durch Hypothesen erklärbaren Vorgange zu Grunde liegende Thatsache eruirt zu haben.

Aron fährt dann fort: „Wissen wir doch auch sonst zur Genüge, in wie hohem Grade die Athmung von dem Sauerstoffgehalte des Blutes abhängig ist, und dass dieser der hauptsächlichste Regulator der Athmung überhaupt ist, eine bekannte Thatsache, welche heutzutage nicht erst noch zu beweisen war". Nach dieser Bemerkung hätte ich etwas lange Bekanntes bewiesen, dass nehmlich Sauerstoffmangel Dyspnoe hervorruft. In der That liegt die Sache ganz anders: Ich bewies, dass der Grad der Dyspnoe, das heisst die Anstrengung, die gemacht wird, um mehr Sauerstoff in's Blut zu schaffen, durch den beim Pneumothorax nachweisbaren Grad von Sauerstoffverarmung des Blutes hinreichend aufgeklärt wird; das, meine ich, ist etwas ganz Anderes.

Was endlich die Aeusserung anlangt, dass der von mir erbrachte Beweis überflüssig gewesen sei, da „die Innervation bei Pneumothorax sich nicht gegen die Norm ändere", so ist dies freilich richtig. Aber darum handelt es sich gar nicht. Es fragt sich vielmehr, ob die Erregungsverhältnisse für diese Innervation im Vergleiche zur Norm geändert sind. Und meines Wissens ist es noch nie bestritten worden, dass der Vagus Fasern führt, die beim Zusammenfallen der Lunge gereizt werden; möglicherweise hätten diese also beim Pneumothorax einem starken und andauernden Reiz ausgesetzt sein können. Deshalb meine Versuche.

Sehr grosses Gewicht legt sodann Aron auf Aenderungen des Blutdruckes, die er im Gegensatz zu mir constatirt haben will. Diese Polemik ist gegenstandslos, da wir factisch Beide dasselbe gefunden haben, nur dass mir die Aenderungen des Blutdruckes so gering erschienen, dass ich auf sie bei der Suche nach einer Erklärung der Dyspnoe keinen Werth zu legen Veranlassung hatte. Die Thatsachen, um die es sich laut den meiner Arbeit angefügten Protocollen handelt, sind folgende: Legt man einen Pneumothorax an, so steigt zunächst — offenbar in Folge der dyspnoischen Beschaffenheit des Blutes (und wohl auch des Wundschmerzes) — der Blutdruck: künstliche Athmung erniedrigt ihn wieder. Dann sinkt er wieder, beinahe bis auf die normale Höhe, hält sich aber dauernd etwas darüber. (Vergl. hierzu meinen Versuch 12: Hund, tracheotomirt, Carotis am Kymograph. Constanter Blutdruck 153 mm Hg. Nach Eröffnung der rechten Pleura steigt der Druck in der nächsten Minute bis 208 mm Hg. Von hier ab sinkt der Druck in den nächsten 32 Minuten bis auf 160 mm Hg. Auf dieser Höhe hält er sich mit ganz unwesentlichen Schwankungen während der noch folgenden 20 Minuten des Versuches.) Ueber diese geringfügigen Resultate glaubte ich im Texte kurz hinweggehen zu dürfen. Ich sagte, „dass sich der arterielle Blutdruck nach Entstehen eines einseitigen Pneumothorax nicht ändert.“ Ich gebe zu, hierin mich incorrect ausgedrückt zu haben. Ich hätte sagen müssen: „der Blutdruck ändert sich nicht in einer für die Erzeugung der Dyspnoe in Betracht kommenden Weise“. Allerdings ist dieser Sinn wohl ohne Weiteres aus dem Zusammenhange zu entnehmen. Das anfängliche starke Steigen oder die schwache dauernde Erhöhung des Blutdruckes, welche bei der schlechten Arterialisation des Blutes selbstverständlich eine circulatorische Compensation darstellen, zu leugnen, ist mir nicht eingefallen, um so weniger, als sie — wie gesagt — aus meinen Protocollen ersichtlich sind. Thatsächlich stimmen also meine diesbezüglichen Beobachtungen mit denen Aron's überein, der dasselbe Steigen des Blutdruckes (übrigens nicht einmal constant) bei seinen analogen Versuchen sah. Aber da der Blutdruck nicht gesunken war, darf die geänderte Athemmechanik — und das war es, was ich meinte und was aus meinen Wor-

ten entnommen werden musste — nicht durch die Blutdruckänderungen erklärt werden.

Nachdem ich durch Vorstehendes meine Arbeit gegen den Vorwurf der Ueberflüssigkeit vertheidigt zu haben glaube, komme ich zu dem, was ich meinen früheren Betrachtungen noch nachträglich anzufügen habe.

Für das Verständniss der regulatorischen Vorgänge beim einseitigen Pneumothorax ist die noch nicht erörterte Frage, wieviel Blut durch die collabirte Lunge strömt, ausserordentlich wichtig. Die Thatsache, dass beim rechtsseitigen Pneumothorax der Sauerstoffgehalt des Carotisblutes (d. i. des Mischblutes aus rechten und linken Pulmonalvenen) fast auf die Hälfte der Norm sinkt, bewies, wie wir alsbald genauer sehen werden, zugleich, dass das Zusammensinken der Lunge für den Blutstrom mindestens kein allzu grosses Hindorniss abgeben könne. Das Problem, die Quantität des durch die nicht athmende Lunge fliessenden Blutes zu bestimmen, scheint durch directe Beobachtung nicht lösbar zu sein. Man müsste Leichenlungen zum Versuche verwenden, oder Lungen, zu denen der Blutzufluss zeitweilig abgesperrt war; bei beiden Anordnungen würden die Resultate wohl anfechtbar sein. Dagegen scheint mir die Beantwortung der Frage auf rechnerischem Wege möglich zu sein, wenn man von folgenden Erwägungen ausgeht:

Das Carotisblut ist zusammengemischt aus den beiden Blutmengen, welche durch die athmende und durch die collabirte Lunge geflossen sind. Da die nicht collabirte Lunge sehr energisch athmet, so wird in ihr sich das Blut maximal mit O sättigen, d. h. das Blut, welches durch die nicht collabirte Lunge fliesst, wird 1½—2 Volumenprocent O mehr besitzen, als das Arterienblut desselben Thieres vor Erzeugung des Pneumothorax hatte [und der Sauerstoffgehalt im Carotisblute war ja bei jedem meiner Versuche auch vorher festgestellt worden (vgl. Tabelle auf S. 13 meiner Arbeit)]. Der Sauerstoffgehalt des Carotisblutes bei Thieren mit Pneumothorax ist aber aus meinen Versuchen bekannt. Aus beiden Grössen lässt sich in jedem einzelnen Falle das Verhältniss derjenigen Blutmenge, die durch die athmende Lunge strömt, zu derjenigen, die durch die collabirte Lunge fliesst, annähernd berechnen. Es bedeute:

r die Blutmenge, welche in der Zeiteinheit durch die rechte Lunge fliesst,
l - - - - - - durch die linke Lunge fliesst,
p_r = Procentgehalt an O des Blutes in der rechten Lunge,
p_l = - - - - - - - - linken -
p_a = - - - - Carotisblutes bei Pneumothorax (Mischblut, ermittelte Grösse!),

so ist

$$\frac{r \cdot p_r}{100} + \frac{l \cdot p_l}{100} = \frac{p_a}{100} \cdot (r+l)$$

$$100 \cdot \left(\frac{r \cdot p_r}{100} + \frac{l \cdot p_l}{100}\right) = p_a \cdot (r+l)$$

$$r \cdot p_r + l \cdot p_l = p_a \cdot (r+l)$$

$$= r \cdot p_a + l \cdot p_a$$

$$r \cdot (p_r - p_a) = l \cdot (p_a - p_l)$$

$$\frac{r}{l} = \frac{p_a - p_l}{p_r - p_a}.$$

Mit Hülfe dieser Formel betrachten wir die 5 Kaninchenversuche der citirten Tabelle gesondert, je nachdem rechts- oder linksseitiger Pneumothorax besteht.

Fall I. Nur die linke Lunge athmet. (Rechte Pleura eröffnet.) Versuch 14.

$p_a = 7,3$. Nehmen wir an, dass im Durchschnitt dem normalen Arterienblut des Versuchsthieres 1,75 Volumenprocent O zur Sättigung fehlen, so ist, da vor Erzeugung des Pneumothorax das Aortenblut 13,6 Volumenprocent O besass, $p_l = 13,6 + 1,75 = 15,35$; mithin

$$\frac{r}{l} = \frac{7,3 - 15,35}{p_r - 7,3}.$$

Das Aortenblut eines normalen Kaninchens, welches — wie bekannt — im Mittel etwa 14 Volumenprocent O enthält, verliert auf dem Wege durch die Gewebe etwa 50 pCt. seines Sauerstoffes oder 7 Volumenprocent O. Wenn wir nun annehmen, dass auch bei einer Arterialisation von nur 7,3 Volumenprocent O im Aortenblut nur die Hälfte dieser geringen Menge Sauerstoffes an die Gewebe abgegeben wird (eine Annahme, die sicher zu niedrig gegriffen ist), so müsste das in's rechte Herz zurückkehrende Blut (also auch das Blut der collabirten Lunge) noch 3,65 Volumenprocent O enthalten. Das ist sicher zu hoch angesetzt; p_r ist sicher $< 3,65$, also

$$\frac{r}{l} < \frac{7,3 - 15,35}{3,65 - 7,3} < \frac{-8,05}{-3,65} < \frac{2,2}{1}.$$

Wenn wir andererseits annehmen wollen, dass das Blut dieses Thieres trotz seiner schlechten Arterialisation (7,3 pCt. O) ebenfalls wie das normale Aortenblut 7 Volumenprocent seines O bei der Körpercapillar-Passage verliert (was sicher zu hoch angenommen ist), so müsste das Blut nur mit 0,3 Volumenprocent O zum rechten Herzen zurückkehren, bezw. durch die rechte (collabirte) Lunge fliessen. Es ist aber sicher $p_r > 0,3$; also

$$\frac{r}{l} > \frac{7,3 - 15,35}{0,3 - 7,3} > \frac{-8,05}{-7,0} > \frac{1,15}{1}.$$

Mithin ist

$$\frac{r}{l} < \frac{2,20}{1}$$

$$\frac{r}{l} > \frac{1,15}{1},$$

d. h. $\frac{r}{l}$ liegt zwischen diesen beiden Werthen.

In analoger Weise lassen sich für meine beiden anderen Versuche mit rechtsseitigem Pneumothorax die oberen und unteren Grenzwerthe für den Quotienten $\frac{r}{l}$ berechnen.

In Versuch 16 liegt $\frac{r}{l}$ zwischen $\frac{1,9}{1}$ und $\frac{0,98}{1}$;

- - 17 - $\frac{r}{l}$ - $\frac{2,22}{1}$ - $\frac{1,21}{1}$.

Wenn wir aus diesen für die 3 Versuche berechneten Werthen die Mittelzahlen gewinnen, erhalten wir ein annähernd richtiges Bild des wirklichen Verhältnisses von r zu l. Die Durchschnittsberechnung ergiebt, dass $\frac{r}{l}$ zwischen $\frac{2,11}{1}$ und $\frac{1,11}{1}$ liegt; d. h.: beim rechtsseitigen Pneumothorax fliesst durch die rechte (collabirte) Lunge jedenfalls mehr Blut in der Zeiteinheit, als durch die linke (athmende).

Es drängt sich hier die Frage auf, wie sich wohl die Blutdurchströmung der rechten (collabirten) Lunge zu derjenigen Blutmenge verhalte, welche in der Norm die rechte Lunge durchströmt.

Wenn wir von der Thatsache ausgehen, dass beim normalen Kaninchen das Volumen der rechten Lunge sich zu dem der linken wie 6,4 : 4,0 verhält[1]), so dürften wir — bei dem gleichartigen Bau der beiden Lungen — der Wahrheit ziemlich nahe

[1]) Vgl. Krause, Anatomie des Kaninchen.

kommen, wenn wir für die Norm $\frac{r}{l} = \frac{6,4}{4,0} = \frac{1,6}{1}$ annehmen. Wir fanden aber soeben, dass bei Kaninchen mit rechtsseitigem Pneumothorax $\frac{r}{l}$ zwischen $\frac{2,11}{1}$ und $\frac{1,11}{1}$ liegt. Nehmen wir nun an, dass bei diesen Thieren der wahre Werth von $\frac{r}{l}$ nahe an der unteren von uns bestimmten Grenze, also nahe an $\frac{1,11}{1}$ liege, so würde die Blutdurchströmung der in Folge Pneumothorax collabirten Lunge hinter derjenigen derselben Lunge in der Norm zurückstehen. Nehmen wir andererseits an, dass $\frac{r}{l}$ beim rechtsseitigen Pneumothorax in Wahrheit nahe dem oberen Grenzwerthe $\frac{2,11}{1}$ liege, so würde daraus folgen, dass beim Pneumothorax die collabirte Lunge sogar von mehr Blut durchströmt würde, als dieselbe Lunge beim normalen Thiere. Drittens schliessen es unsere Zahlen nicht aus, dass $\frac{r}{l}$ bei Norm und beim Pneumothorax ganz gleichwerthig sind. Es ergiebt sich hieraus, dass die Berechnung von $\frac{r}{l}$ beim rechtsseitigen Pneumothorax und wegen der relativ weiten Grenzen, die wir für diesen Werth kennen gelernt haben, keinen Aufschluss über die genannte Frage giebt. Wir werden weiter unten sehen, dass uns die Berechnung von $\frac{r}{l}$ bei Thieren mit linksseitigem Pneumothorax einen genaueren Einblick in die bezüglichen Verhältnisse gestattet.

Fall II. Nur die rechte Lunge athmet. (Linke Pleura eröffnet.)

Versuch 15.

$p_a = 11,2$. Da das Arterienblut dieses Versuchsthieres vor Eröffnung der Pleura 15,3 Volumenprocent O besass, so ist

$$p_r = 15,3 + 1,75 = 17,05.$$

Nehmen wir an, dass das nur 11,2 pCt. O enthaltende Carotisblut des Thieres mit linksseitigem Pneumothorax genau ebenso, wie das normale 14 pCt. O enthaltende Arterienblut, auf dem Wege durch den Körper 7 Volumenprocent O abgebe, was sicher zu hoch angenommen ist, so wäre $p_l \geqq 4,2$.

4,2 ist der niedrigste denkbare Werth für p_l. Da nun p_l mit 4,2 offenbar zu niedrig gerechnet ist, so ist nach der Formel $\frac{r}{l} = \frac{p_a - p_l}{p_r - p_a}$

$$\frac{r}{l} < \frac{11{,}2 - 4{,}2}{17{,}05 - 11{,}2} < \frac{7{,}0}{5{,}85} < \frac{1{,}19}{1}.$$

Das normale Blut, welches ursprünglich 14 Volumenprocent O enthielt, kehrt, nachdem es 7 Volumenprocent O unterwegs abgegeben hat, mit den restirenden 7 pCt. O in's rechte Herz zurück. Keinesfalls kann also auch bei unserem Thiere, dessen Aortenblut nur 11,2 Volumenprocent O enthielt, p_l grösser als 7 sein. Vielmehr ist p_l sicher < 7; mithin

$$\frac{r}{l} > \frac{11{,}2 - 7}{17{,}05 - 11{,}2} > \frac{4{,}2}{5{,}85} > \frac{0{,}71}{1};$$

d. h. $\frac{r}{l}$ liegt zwischen $\frac{1{,}19}{1}$ und $\frac{0{,}71}{1}$. Nach derselben Berechnung wird in Versuch 18 gefunden: $\frac{r}{l}$ zwischen $\frac{1{,}36}{1}$ und $\frac{0{,}77}{1}$. Durchschnittlich ist also bei Thieren mit linksseitigem Pneumothorax $\frac{r}{l} < \frac{1{,}28}{1}$ und $> \frac{0{,}74}{1}$. Da nun in der Norm — wie wir oben gezeigt haben — $\frac{r}{l} = \frac{1{,}6}{1}$, so folgt hieraus, dass beim linksseitigen Pneumothorax die collabirte linke Lunge reichlicher von Blut durchströmt wird, als eben dieselbe linke Lunge im Normalzustande des Thieres.

Die Möglichkeit, dass auch beim rechtsseitigen Pneumothorax die collabirte rechte Lunge von mehr Blut durchströmt wird, als dieselbe Lunge vor Eröffnung der Pleura, war uns, wie oben dargelegt, durch die für $\frac{r}{l}$ ermittelten Grenzwerthe gewährleistet.

Es ist nun mit Bestimmtheit anzunehmen, dass die beim linksseitigen Pneumothorax gefundene Thatsache einem gesetzmässigen Geschehen entspricht, und dass die Eröffnung einer Pleura, bezw. das Zusammensinken einer Lunge die Blutdurchströmung in letzterer vermehrt. Wir sind deshalb berechtigt, die beim linksseitigen Pneumothorax gemachten Erfahrungen auch für den rechtsseitigen zu verwerthen und das Resultat so zu präcisiren: Beim einseitigen Pneumothorax fliesst durch die collabirte Lunge mehr Blut, als durch dieselbe Lunge vor Erzeugung des Pneumothorax.

IX.

Ueber den Zusammenhang der Durchschneidung des Nervus vagus mit degenerativen und entzündlichen Veränderungen am Herzmuskel.

(Aus der Medicinischen Universitätsklinik zu Zürich.
Director: Prof. Dr. Eichhorst.)

Von Dr. A. Hofmann,
Assistenzarzt.

(Hierzu Taf. III.)

Nicht allein für den Physiologen, auch für den Kliniker ist die Frage von Interesse, ob ausser der die Herzthätigkeit regulirenden Wirkung des Nervus vagus noch weitere Beziehungen dieses Nerven zu der Herzmusculatur selbst beständen und welcher Art die Veränderungen seien, welche sich nach Wegfall des Vaguseinflusses in derselben einstellten. Eichhorst[1]) war der Erste, welcher dieser Frage näher trat und in einer im Jahre 1879 erschienenen Monographie zu folgenden Ergebnissen gelangte: 1) Die doppelseitige Vagusdurchschneidung bei Vögeln, oft schon die einseitige, ist absolut tödtlich. 2) Eine sogenannte Vaguspneumonie kommt bei Vögeln nicht vor. 3) Die Vögel erliegen nicht einem Lungen-, sondern einem Herztode. 4) Der Herzmuskel verfettet nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung bei Vögeln acut. 5) Diese Herzmuskelverfettung ist auf eine Lähmung ganz bestimmter Nervenfasern der Vagi zurückzuführen, welche ganz ausschliesslich der Ernährung des Herzmuskels vorzustehen haben und im wahren Sinne des Wortes rein trophische Nervenfasern sind. 6) Eine tödtliche Inanition[2]), wie Einbrodt glaubt, tritt bei zweckmässiger Pflege der Vögel nicht ein. 7) Bei

[1]) Eichhorst, Die trophischen Beziehungen der Nervi vagi zum Herzmuskel. Berlin 1879.

[2]) Einbrodt, Ueber den Einfluss der Nervi vagi auf die Herzbewegung bei Vögeln. Müller's Archiv. 1859.

Kaninchen geht nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung die Querstreifung der Herzmuskelfasern zum grossen Theile verloren, sie zeigen stellenweise das Bild der wachsartigen Degeneration. 8) Bei Hunden, welche die Operation längere Zeit überstehen, zeigen sich verfettete Muskelfasern.

Diese Resultate erfuhren in der Folgezeit eine Reihe von Nachprüfungen. Zander[1]), welcher unabhängig von Eichhorst die Folgen der Vagusdurchschneidung studirt hatte, kam unter anderem zu dem Resultate, dass die Herzverfettung eine Folge der Inanition sei, die wiederum bedingt wäre, durch die Lähmung der Schluckmusculatur. Nur in seltenen Fällen stürben die Thiere an Herzparalyse. Dem gegenüber hielt Eichhorst[2]) seine Ansicht aufrecht, da Vögel die Inanition länger vertrügen als die Vagotomie und die Herzverfettung bei der letzteren an In- und Extensität bedeutender sei als bei verhungerten Thieren.

Soltmann[3]) bestätigte die Befunde Eichhorst's, ohne weitere Schlüsse zu ziehen.

Anrep[4]) kam nach seinen Untersuchungen an Vögeln zu dem Schlusse, dass der Tod nach Vagusdurchschneidung durch Verhungern bedingt und dass die Herzverfettung eine Folge der Inanition sei. Auch bei nicht operirten Tauben fände man fettig degenerirte Fasern im Herzen, operirte und hungernde Thiere stürben fast zu der gleichen Zeit, auch die Leber, quergestreifte Musculatur und Magen fänden sich verfettet und schliesslich sei die Herzverfettung in den meisten Fällen so gering, dass sie unmöglich als Todesursache angesehen werden könnte.

Wassilieff[5]) behauptete in einer ersten Arbeit, die Herz-

[1]) Zander, Die Folgen der Vagusdurchschneidung bei Vögeln. Centralbl. für die med. Wissensch. 1879. No. 6 und 7. Pflüger's Archiv. Bd. 49. S. 263.

[2]) Eichhorst, Centralbl. für die med. Wissensch. 1879. No. 10.

[3]) Soltmann, Breslauer ärztl. Zeitschr. 1879. No. 1.

[4]) Anrep, Die Ursache des Todes nach Vagusdurchschneidung bei Vögeln. Verhandl. der physik.-med. Gesellsch. in Würzburg. Bd. XIV. S. 35.

[5]) Wassilieff, Zur Frage über den trophischen Einfluss des Nervus vagus auf den Herzmuskel. Petersb. med. Wochenschr. 1879. No. 7. Cit. nach Virchow's Jahresbericht. 1879.

verfettung sei eine Folge der Inanition, da die Thiere nicht schlucken könnten und sich dieselbe auch bei hungernden Vögeln mit intactem Vagus fände. In einer zweiten[1]) Mittheilung berichtet er, dass er bei einem Kaninchen nach Vagusläsion vier Wochen später fettige Degeneration des Herzmuskels gefunden habe. Zwei Jahre später änderte er seine Ansicht dahin[2]), dass der Ausfall der Thätigkeit der Nervi vagi als Grund der fettigen Degeneration bei Kaninchen anzusehen sei. Bei hungernden Tauben träte dieselbe langsamer und weniger ausgeprägt auf als bei vagotomirten. Auch hierfür erkennt er den Einfluss der Nervi vagi an, der vielleicht direct trophischer Natur sei, vielleicht auch durch Vermittelung der Gefässnerven eine Ernährungsstörung der Herzmusculatur hervorriefe.

Knoll[3]) stellte seine Untersuchungen an normalen, hungernden und vagotomirten Tauben an, und fand, dass nach doppelseitiger Durchschneidung ein constanter Befund nur Zeichen der Inanition und Hyperämie der Lungen und des Darmes sei. In 20 von 39 Fällen fand sich keine Spur einer fettigen Degeneration des Herzmuskels. In anderen traf er wieder stark mit Fettkügelchen besetzte Muskelfasern. Daneben auch myocarditische Veränderungen, Kernanhäufung, Bindegewebsentwickelung, strotzend gefüllte Capillaren. Er sieht die Inanition, die Circulationsstörung, die gesteigerte Pulsfrequenz, die Dyspnoe als Ursachen der Herzverfettung an und meint, man müsse in jedem einzelnen Falle entscheiden, woran das Thier zu Grunde gegangen sei.

Nach dieser Reihe von Untersuchungen, die zu keinem übereinstimmenden, endgültigen Resultate geführt hatten, suchte Fantino[4]) den Einfluss des Nervus vagus auf die Herzmuscu-

[1]) Petersb. med. Wochenschr. No. 17. Cit. nach Virchow's Jahresbericht. 1879.

[2]) Wassilieff, Beiträge zur Frage über die trophischen Beziehungen des Nervus vagus zum Herzmuskel. Zeitschr. für klin. Med. III. S. 317.

[3]) Knoll, Ueber Myocarditis und die übrigen Folgen der Vagusresection bei Tauben. Prager Zeitschr. für Heilkunde. 1880. S. 255.

[4]) Fantino, Ueber die Veränderungen des Myocardiums in Folge von Durchschneidung der Nervi extracardiaci. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1888. No. 23 und 24. — Sulle alterazione del miocardio in seguito a resenzione dei nervi estracardiaci. Rivista clinica. 1888. p. 487—502.

11*

latur in der Weise zu eruiren, dass er nur die einseitige Durchschneidung vornahm. Bereits nach 48 Stunden fand er makroskopisch weissliche Heerde, die mikroskopisch ein Undeutlichwerden der Streifung und Auftreten von Albuminkörnchen, selten Verfettung erkennen liessen. In Schnittpräparaten zeigte sich Schwund der Muskelkerne, Heerde von Rundzellen im interstitiellen Bindegewebe, besonders an den Gefässen. Diese Veränderungen fanden sich am deutlichsten am 8. bis 10. Tage. Zu dieser Zeit nahmen die degenerativen Vorgänge an den Muskelfasern zu: Verschwinden der Querstreifung, Unregelmässigkeit der Fasercontouren, Blässe und Atrophie der Fasern, die im Bindegewebe oft schwer zu erkennen waren. Die atrophischen Fasern waren entweder kernlos oder kernreicher, die Kerne meist auffallend gross. Gegen den 18. Tag trat hier und da Zenker'sche Degeneration auf. Zu dieser Zeit war fast die Hälfte der Muskelfasern an den makroskopisch erkennbaren Heerden im Bindegewebe untergegangen, das Anfangs spärlich, zart und reich an Spindel- und Rundzellen war, dann aber dichter ward in dem Grade als die Zellen abnahmen. Die Veränderungen zeigten sich ausgedehnter bei der Durchschneidung des rechten, als bei der des linken Vagus. Endlich schliesst er aus der Localisation der Veränderungen, dass der rechte Vagus die mittleren zwei Drittel des Septum interventriculare, die zwei grossen Papillarmuskeln des linken Ventrikels und den mittleren Theil seiner vorderen äusseren Wand und die entsprechende Partie des rechten Ventrikels innervirt. Die übrigen Theile würden vom linken Vagus versorgt. Die Ergebnisse der anderen Autoren erklärt er als bedingt durch Ernährungsstörungen, Fieber und Aehnliches.

Als letzter theilte vor 2 Jahren Elias[1]) die Ergebnisse seiner Experimente mit, die er an Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen angestellt hatte. Nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung wurde die Querstreifung der Muskelfasern undeutlich, es traten zahlreiche Körnchen auf, die sich in Osmiumsäure nicht schwarz färbten und auf Zusatz von Essigsäure nicht ver-

[1]) Elias, Bijdrage tot de Aetiologie der Hartziekten. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. 1895. No. 5. p. 205.

schwanden, daneben grössere Fettkörnchen. Ein Theil der Muskelfasern zeigte Zenker'sche Degeneration. Schon makroskopisch traten weiss-gelbliche Streifen auf, in denen unterhalb des Epicardiums gequollene, chromatinreiche Kerne, in den Muskelfasern Kerntheilungsfiguren zu sehen waren. Oft fand sich starke Füllung der Capillaren, zuweilen Blutungen. Ausserdem kleine und grosse Heerde von gewucherten Muskelzellen, in deren Peripherie sich zahlreiche Kerntheilungsfiguren zeigten. Von den in der Mitte des Heerdes gelegenen Zellen lässt er es unentschieden, ob es sich um Muskel- oder Bindegewebszellen handelte. An die Stelle untergegangener Muskelfasern war Bindegewebe getreten. Auch an dem Endocard und den Klappen fanden sich progressive Veränderungen, Wucherung mit Kerntheilungsfiguren im Epithel, auf dem freien Klappenrande kleine Erhebungen aus wucherndem Bindegewebe mit wucherndem Epithel. Später konnte er in diesen Wucherungen Blutungen antreffen. Die Prominenzen waren bedeckt mit Fibrin und eingeschlossenen weissen Blutzellen.

Auf Anregung meines hochverehrten Chefs, des Herrn Prof. Dr. Eichhorst, dem ich auch an dieser Stelle hierfür meinen besten Dank ausspreche, nahm ich in einer Reihe von Untersuchungen diese Frage nochmals auf. Die Aufgabe, welche ich mir stellte, war einmal die, zu eruiren, ob die von Eichhorst gefundene acute Verfettung des Herzmuskels nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung auf den Wegfall wirklich trophischer Fasern zurückzuführen wäre, oder ob es sich dabei, wie von anderer Seite behauptet wurde, nur um eine secundäre Erscheinung handele, ob sie eine Folge der Inanition, der Circulationsstörung, oder Dyspnoe sei. Alsdann galt es die von den letzten Autoren behaupteten myo- und endocarditischen Veränderungen einer Nachprüfung zu unterziehen. Schliesslich suchte ich festzustellen, inwieweit der ein- oder doppelseitige Ausfall der Vagusfunction von Einfluss sei auf die Entwickelung infectiöser entzündlicher Prozesse im Herzen, d. h. auf die Ansiedelung pathogener, im Blute kreisender Keime, mit anderen Worten, ob bei theilweise oder gänzlich aufgehobenem Vaguseinflusse das Herz als ein Locus minoris resistentiae dem Angriffe pathogener Spaltpilze mehr wie bei intactem Vagus preisgegeben sei.

Als Versuchsthiere benutzte ich ausschliesslich Kaninchen. Ich wählte junge, möglichst gleichalterige Thiere und suchte alle Einflüsse, welche einen Versuchsfehler hätten bewirken und das Resultat trüben können, auszuschalten. Es wurden daher nur nicht schwangere Thiere verwandt, Männchen und Weibchen isolirt, bei den Operationen streng antiseptisch verfahren, so dass niemals eine Wundinfection oder Fieber constatirt wurde, von der Anwendung von Chloroform und Aether Abstand genommen, da bereits Nothnagel[1]) bei Vergiftung mit diesen Substanzen fettige Degeneration der Organe gefunden hatte, nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung durch Tracheotomie mit sorgfältiger Reinhaltung der Canüle eine Pneumonie zu vermeiden gesucht. Den Nerven selbst excidirte ich stets in einer Länge von etwa 1 cm und überzeugte mich später bei der Section, dass die Nervenenden nicht wieder mit einander verwachsen waren. Vor und nach der Operation wurde die Zahl der Athemzüge und Pulsschläge festgestellt, Temperaturmessungen und Wägungen in den ersten Tagen täglich, später 2mal wöchentlich vorgenommen.

Das Herz untersuchte ich in der Weise, dass ich kleine Stückchen aus den verschiedenen Partien in physiologischer Kochsalzlösung zerzupfte und sie zuerst in dieser, dann nach Zusatz von 1procentiger Essigsäure mikroskopisch betrachtete. Andere Partikel wurden mit ½procentiger Osmiumsäure mehrere Stunden behandelt. Zur Anfertigung von Schnitten wurden gleichfalls aus allen Herzpartien Stücke entnommen, in Alkohol von langsam steigender Concentration gehärtet und die Präparate in Hämatoxylin, Alauncarmin oder zur Darstellung von Mastzellen mit der Ehrlich-Westphal'schen Lösung gefärbt. Von eben getödteten, noch lebenswarmen Thieren wurden Stückchen zur Fixirung von Karyokinesen in Flemming'sche Chromosmium-Essigsäure eingelegt, die Schnitte später mit Saffranin behandelt.

Nach diesen Vorbemerkungen wende ich mich zu der Mittheilung der einzelnen Versuchsresultate.

[1]) Nothnagel, Die fettige Degeneration der Organe bei Aether- und Chloroformvergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1866. No. 4.

I. Die einseitige Durchschneidung des Nervus vagus.

Nachdem die Thiere vorher gewogen, Puls und Athmungsfrequenz festgestellt worden waren, wurde theils der rechte, theils der linke Vagus in der mittleren Halspartie in einer Länge von 1 cm excidirt. Puls und Respiration schwankten bereits vor der Operation, auch wenn man sich die Thiere vor der Zählung beruhigen liess, zwischen 100—180 Schlägen, bezw. 60—140 Athemzügen. Eine Einwirkung der Vagusdurchschneidung war nur vorübergehend zu constatiren und mit dem zweiten Tage bereits wieder verschwunden. Eine Steigerung der Pulsfrequenz wurde nur zweimal gefunden und betrug etwa 40 Schläge. Deutlicher war der Einfluss auf die Respirationsfrequenz, indem hier öfter, wenn auch nicht regelmässig, eine Abnahme derselben um 20—40 Züge eintrat, aber gleichfalls schon nach einigen Stunden, am nächsten Tage oder spätestens am dritten Tage wieder verschwunden war. Auch das Befinden der Thiere, welche die Operation überlebten und die in den ersten Stunden ruhig in einer Ecke ihres Stalles sassen und wenig Lust zum Springen zeigten, wenn man sie aufhob, war am zweiten Tage schon wieder ein völlig normales. Temperaturmessungen ergaben hier und da am ersten oder zweiten Tage eine unbedeutende Steigerung, die aber stets bald wieder ausgeglichen war. Regelmässige Wägungen liessen eine normale Zunahme des Körpergewichtes erkennen. So wog beispielsweise ein mit 1250 g operirtes Thier nach 4 Monaten 2430 g.

Von 15 operirten Thieren starben eines 1½ Tage nach linksseitiger Vagusdurchschneidung an doppelseitiger, ein zweites nach rechtsseitiger Excision 1 Tag später gleichfalls an doppelseitiger, ein drittes nach linksseitiger Vagotomie an totaler rechtsseitiger Pneumonie am 28. Tage. Ein ganz junges Thier verendete in der Nacht nach linksseitiger Excision, ohne dass die Section einen anomalen Befund geliefert hätte.

Ehe ich an die Untersuchung der Herzen vagotomirter Thiere schritt, nahm ich eine solche von gesunden Kaninchen vor. Makroskopisch zeigten diese auf der Aussenfläche des Herzens gelblich-weisse Stellen, am reichlichsten im Sulcus circularis, die aus fettreichem Bindegewebe bestanden und sich längs der

grösseren Gefässe besonders auf der Vorderfläche des linken Ventrikels, aber auch an anderen Partien des linken und rechten Herzens fanden. Diese bindegewebigen Auflagerungen, die nur wenig in die Tiefe reichen, waren bei älteren Thieren reichlicher vorhanden wie bei den jüngeren. Zupfpräparate in physiologischer Kochsalzlösung liessen sämmtliche Muskelfasern des Herzens mehr, oder weniger wie mit kleinsten Körnchen bestaubt erscheinen (Kölliker's interstitielle Körnchen), so dass die Querstreifung oft nur wie verschwommen erschien. Nach Zusatz von 1 procentiger Essigsäure erschienen die Fasern durchsichtiger, heller, sodass ihre Querstreifung jetzt sehr deutlich hervortrat, während die erwähnten Körnchen nur zum geringsten Theile verschwanden, in der überwiegenden Mehrzahl aber ungelöst blieben. In Osmiumsäure behandelte Stückchen zeigten überall schöne, deutliche Streifung, niemals traf ich Fettkörnchen in grösserer Zahl oder gar Fetttröpfchen an. Nur in der Nähe des Kernes fanden sich zuweilen kleinste, dunkelbraun tingirte Körnchen, die sich durch dieses Aussehen als minimalste Fettkörnchen charakterisirten. An gefärbten Schnitten fand ich nur einmal in der linken Ventrikelwand eines älteren Kaninchens einen kleinzelligen Bindegewebsheerd, von geringer Ausdehnung, bei jüngeren Thieren begegnete ich niemals solchen Partien.

Die operirten Thiere wurden nach verschieden langer Zeit getödtet und zwar nach 2 Tagen, 1, 2 und 4 Wochen, 4 und 5½ Monaten. Die Folgen der einseitigen Vagusdurchschneidung, wie sie Fantino schildert, degenerative Prozesse an den Muskelfasern und entzündliche Infiltrationsvorgänge mit Bindegewebsentwickelung, konnte ich, um dies vorweg zu bemerken, niemals finden. Schon die von ihm beschriebenen makroskopisch sichtbaren, gelblich-weissen Flecken mit hyperämischem Hofe auf der äusseren Herzwand, entlang den Coronararterien, auf dem Septum ventriculorum und den grossen Papillarmuskeln traf ich in keinem Falle an. Wenn er diese Stellen bereits nach 48 Stunden gefunden hat, so kann ich versichern, dass dieselben auch bei 2 Kaninchen die 4 Monate, und eines, das sogar 5½ Monate nach der Vagotomie gelebt hatten, geschweige denn bei den früher getödteten auch nur andeutungsweise vorhanden waren. Nach seiner Beschreibung waren dieselben auf der äusseren

Ventrikelwand längs des Sulcus der grösseren Gefässe zu finden, doch trifft man, wie erwähnt, solche Partien, allerdings ohne hyperämischen Hof, auch bei normalen Thieren an. Sie bestehen aus Fett- und Bindegewebe und haben nichts zu thun mit degenerativen oder entzündlichen Vorgängen. An Papillarmuskeln, Ventrikelseptum, Endocard habe ich etwas Aehnliches in keinem Falle gesehen. Ein abnormer makroskopischer Befund zeigte sich nur bei einem Thiere, das nach 1 Tage der rechtsseitigen Vagusdurchschneidung erlag und eine ziemlich starke Injection der Aortenklappen ohne Verdickung oder Wucherungen auf derselben aufwies. Bei einem zweiten Thiere, das 5½ Monate nach linksseitiger Vagusexcision getödtet wurde, zeigte sich die ganze Innenfläche des linken Ventrikels stark hyperämisch.

Die mikroskopische Untersuchung frischer Zupfpräparate ergab in den meisten Fällen keine Abweichung von den oben geschilderten Verhältnissen bei nicht operirten Thieren. Nur bei einem 4 Wochen nach der rechtsseitigen und 5½ Monat nach der linksseitigen Durchschneidung getödteten Thiere wurden an einzelnen, makroskopisch durch nichts auffallenden Stellen Muskelfasern gefunden, die mit grösseren, sich in Essigsäure lösenden Körnchen bedeckt waren. Diese waren an einzelnen, spärlichen Fasern so reichlich, dass die Querstreifung vollständig geschwunden war. Eine bestimmte Anordnung liessen diese Fasern nicht erkennen, sie waren in beiden Herzhälften zu finden, spärlich an Zahl und lagen zwischen anderen von unverändertem Aussehen. Fettige Degeneration habe ich bei keinem einzigen Falle beobachtet.

Die mikroskopische Untersuchung gefärbter Präparate liess selbst bei den Thieren, die Monate lang gelebt hatten, die von Fantino geschilderten Veränderungen nicht erkennen. Die Muskelfasern zeigten überall eine schöne Querstreifung, nirgends einen Schwund oder Vermehrung der Muskelkerne, nirgends einen Untergang „bis zu ⅘ in dem sich entwickelnden Bindegewebe", nirgends eine Anhäufung von Rundzellen mit folgender Bindegewebsentwickelung. Die von ihm in den ersten Tagen gefundenen, wenn ich so sagen darf, geringfügigeren Veränderungen, wie Blasserwerden einzelner Muskelfasern, Formveränderung ihrer Kerne u. s. w., glaube ich auf einen Beobachtungsfehler seiner-

seits zurückführen zu müssen, denn je nach der Schnittlage findet man auch bei normalen Herzen, besonders bei recht dünnen Schnitten, Bilder, welche zu solchen Täuschungen Veranlassung geben können: breitere oder schmälere Kerne, Ausfallen des Kernes im Querschnitt getroffener Fasern, Schmälerwerden der Muskelfasern. Der nicht zu Fibrillen differenzirte Protoplasmatheil der Fasern, das Sarcoplasma, das in der Axe der Faser gelegen ist und den Kern einschliesst, hat ihm vielleicht auch Veranlassung zur Verwechselung mit „Schwund der Querstreifung“ gegeben. Auch Mastzellen, die Fantino in reicher Zahl angetroffen haben will, begegneten mir in den nach Ehrlich-Westphal gefärbten Präparaten ebenso wenig wie karyokinetische Figuren in den mit Flemming'scher Lösung gehärteten Stücken. Seinen Befund hochgradiger Veränderungen der Herzmusculatur kann ich mir nicht erklären.

Treten somit nach meinen Versuchen weder degenerative Prozesse in den Muskelfasern, noch myo- und endocarditische Heerde nach einseitiger Vagusdurchschneidung auf, so begegnete ich hie und da einer anderen Erscheinung, die ich unter meinen Fällen im Ganzen 4mal sah. Es fand sich eine auffallend starke Füllung der Capillaren und zwischen den wohlerhaltenen Muskelfasern traf man kleinste Blutungen an, die theils aus wohlerhaltenen rothen Blutkörperchen, theils aus runden Schollen von Blutfarbstoff bestanden, und so wenig umfangreich im Einzelnen waren, dass sie makroskopisch nicht auffielen. Nur in einem Falle von linksseitiger Durchschneidung war die ganze innere Wand des linken Ventrikels diffus stark geröthet, in der rechten Herzhälfte fanden sich auch mikroskopisch keine Blutungen. In einem zweiten Falle linksseitiger Vagotomie war gleichfalls die linke, in einem rechtsseitiger nur die rechte Herzhälfte, bei einer anderen rechtsseitigen das rechte Herz in stärkerem, das linke in geringerem Grade von mikroskopisch kleinen Blutungen befallen.

Aus diesen Untersuchungen folgt, dass die einseitige Vagusdurchschneidung von Kaninchen in der Mehrzahl der Fälle gut ertragen wird und die Thiere seltener an Pneumonie zu Grunde gehen. Ganz damit im Einklange steht es auch, dass schwere Veränderungen der Herzmusculatur vermisst werden. Die Frage

nach dem trophischen Einflusse des Vagus auf dieselbe kann aber an der Hand dieser Reihe von Experimenten weder in bejahendem, noch in verneinendem Sinne beantwortet werden, denn wir wissen nach den Untersuchungen von Dogiel[1]), dass die beiden Herzäste der Vagi zahlreiche Verbindungen mit ihren Endfasern eingehen und daher ein vicariirendes Eintreten des einen für den anderen leicht denkbar ist. Hierdurch erklärt sich auch die Thatsache, dass nur in der Minderzahl der Fälle die einseitige Durchschneidung Gefässwandstörungen in der gleichseitigen Herzhälfte nach sich zieht, während ihr Auftreten meistens offenbar durch den Einfluss des intacten Vagus verhindert wird. Immerhin weist uns der eine Fall, in dem ein Versuchsthier nach linksseitiger Vagusdurchschneidung bald zu Grunde ging, ohne dass die Section und die mikroskopische Untersuchung des Herzens eine Erklärung für den plötzlichen Tod gegeben hätte, darauf hin, dass es sich hier um einen reinen Herztod handelte, dessen letzten Grund ausfindig zu machen unsere Untersuchungstechnik noch nicht ausreichend ist. Die Annahme, dass hier dem Ausfall trophischer Fasern die Schuld des plötzlichen Todes zuzuschreiben sei, wäre nur eine Hypothese, die so lange jeden Beweises entbehrte, als nicht auf andere Weise die Existenz solcher Fasern nachgewiesen werden könnte.

Um dies zu versuchen wandte ich

II. die doppelseitige Durchschneidung der Nervi vagi

an. Diese Operation, welche Kaninchen bekanntlich nur kurze Zeit überleben, wurde stets mit der Tracheotomie verbunden, mit Ausnahme zweier Fälle, wo sie des Versuchs halber unterlassen wurde. Da junge Thiere die Operation noch schlechter vertrugen als ältere, wurden nach zwei Versuchen, bei denen die Thiere bereits am nächsten Tage verendeten, nur ausgewachsene verwandt. Ich führte die Tracheotomie in der Weise aus, dass ich entweder eine Canüle einlegte oder die freien Ränder der Trachealwunde mittelst durchgezogener Fäden auseinander hielt, den über ihr gelegenen Theil der Luftröhre tampo-

[1]) Dogiel, Zur Geschichte der Herzinnervation. Centralbl. für die med. Wissensch. 1890. No. 15.

nirte und einen Gazestreifen zum Auffangen der Mundflüssigkeit unter das Kinn band. Bei diesem letzteren Verfahren gelang es besser, die Trachea von dem stark secernirten Speichel frei zu halten, während die enge Canüle sich leichter verstopfte und öfter mit einer Feder gereinigt werden musste. Trotzdem konnte auch auf diese Weise der Tod des operirten Thieres nicht länger als drei Tage hintangehalten werden. Ich will es mir ersparen, die genügend bekannten Veränderungen näher zu beschreiben, die sich sofort nach der Operation einstellten und die in einer oft enormen Beschleunigung der Herzschläge, so dass eine Zählung zuweilen fast unmöglich war, in einer starken Herabsetzung der Athemfrequenz bis zu 16 in der Minute, einer lauten, dyspnoetischen Athmung, und einer sehr reichlichen Secretion von Mundflüssigkeit, so dass ein Versuchsthier schon nach wenigen Stunden wie in einer Pfütze sass, bestanden. Auch das übrige Verhalten der operirten Thiere unterschied sich sehr von dem nach einseitiger Durchschneidung. Sie sassen oder lagen ruhig in ihrem Stalle, vermochten sich in der ersten Zeit nach der Operation kaum auf den Beinen zu halten und während ihres kurzen Lebens änderte sich dies Bild nur wenig zum Besseren. In einem Falle sah ich unmittelbar nach der Operation eine lebhafte Beschleunigung der Athemzüge bis zu 200 in der Minute, die erst nach 2 Stunden in den verlangsamten, dyspnoetischen Athmungstypus überging.

Der Tod trat meist überraschend schnell und plötzlich ein und gewöhnlich fand ich die Thiere Morgens todt in ihrem Stalle, nachdem sie Abends vorher noch bei relativem Wohlbefinden den Morgen zu erleben versprochen hatten. Einmal fand ich ein Versuchsthier verendet, das ich ½ Stunde vorher noch wohl gefunden hatte. Ein anderesmal verendete mir ein Thier unter den Händen, das ich bei der Reinigung der Canüle halten liess und das sich hiergegen sträubend plötzlich ohne eine Spur von Erstickungszeichen todt umfiel. Wurde schon hierdurch der Gedanke nahegelegt, dass es sich um einen reinen Herztod handele, so wurde er bestätigt durch die Section. Nur bei den beiden nicht tracheotomirten Kaninchen, die bereits am nächsten Morgen nach der Nachmittags stattgehabten Operation todt gefunden wurden, waren beide Lungen hochgradig pneumonisch erkrankt.

Bei sämmtlichen tracheotomirten Thieren fanden sich die Lungen entweder vollständig intact oder hie und da in einem Unterlappen Hyperämie, leichtes Oedem oder beginnende geringe Verdichtung in so minimalem Grade, dass ein „Lungentod" hier mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Auch die übrigen Organe fanden sich unverändert.

Der Tod trat zu verschiedenen Zeiten, frühestens nach 20, längstens nach 58 Stunden ein. Nur bei drei Thieren, die den dritten Tag erlebt hatten, zeigten sich an der Innenfläche der Ventrikel, den Papillarmuskeln und innerhalb der Herzwand vereinzelte spärliche, oft kaum noch zu erkennende weisslich verfärbte, blassere, strich- oder fleckförmige Stellen; bei den übrigen waren solche Veränderungen nicht zu erkennen, doch hatte das Herzfleisch im Ganzen auch hier oft ein schlaffes, blasseres Aussehen. Legte man nun beliebige Theilchen aus den verschiedenen Herzpartien in Osmiumsäure und stellte Zupfpräparate her, so fielen in den meisten Fällen Veränderungen auf, die in einer mehr oder weniger ausgebreiteten fettigen Degeneration der Muskelfasern bestanden. Schon nach 20 Stunden zeigten sich zwischen schöngestreiften normalen Fasern solche, die mit vereinzelt stehenden schwarzen Körnchen besetzt waren oder andere, bei denen nur ein Theil der Faser reichlicher befallen war von solchen Körnchen und Kügelchen, die dann meist in Reihen angeordnet waren und die Querstreifung der Faser nicht mehr erkennen liessen. Diese war gewöhnlich auch schon in den Fasern undeutlich, die nur in geringem Grade fettige Degeneration zeigten und zuweilen auch bei solchen, die noch keine Fettkörnchen aufwiesen. Die Mehrzahl der Fasern war dagegen noch frei und von normaler Querstreifung. Bei einem nach 22 Stunden verendeten Thiere zeigten sich auf der Innenfläche des linken Ventrikels gegen die Herzspitze zu beschränkt drei kleinste, weissliche Stellen, an denen etwa die Hälfte der Fasern mit reichlichen schwarzen Körnchen und Tröpfchen besetzt waren (Fig. 1). An den anderen makroskopisch unveränderten Herzpartien zeigte sich die Mehrzahl der Fasern noch unverändert, doch war die Zahl der mit vereinzelten oder reichlicheren Fettkörnchen bedeckten Fasern immerhin schon eine beträchtliche. Ganz vereinzelte waren aber bereits, wenn auch nur strecken-

weise, über und über wie besäet von diesen schwarzen Körnchen. Hatten die Thiere länger gelebt, so fand sich die fettige Degeneration in höherem Grade vor. So wurde bei Thieren, die 1½ und 2 Tage gelebt, bereits vollständige Verfettung einzelner Fasern und eine grosse Zahl mehr weniger in Verfettung begriffener angetroffen. Nur 1mal wurde nach 56 Stunden eine Verfettung vollständig vermisst, ein anderesmal nach etwa 26 Stunden eine nur sehr geringe, eben beginnende fettige Degeneration angetroffen. Der erste Fall betraf eines der Versuchsthiere, das zu der unten zu beschreibenden Reihe gehörig ausser der Vagotomie noch mit Staphylokokken inficirt worden war und daher fieberte. Bei dem reinen Versuche der doppelseitigen Vagusdurchschneidung wurde die fettige Degeneration stets angetroffen.

Wenn Zander, Anrep und Knoll diese Degeneration des Herzmuskels als eine Folge der Inanition ansehen, da sie sich stets auch bei verhungerten Thieren zeige, so spricht ihr Auftreten bereits 20 Stunden nach der Operation gegen diese Behauptung. Besonders Knoll nahm eine grössere Zahl von vergleichenden Versuchen an hungernden, nichtoperirten und operirten Tauben vor und fand bei den letzteren nur die Zeichen der Inanition, fettige Degeneration trat in beiden Fällen ein. Wenn ich auch zugebe, dass rein verhungerte Thiere diese Veränderung aufweisen, so bleibt Knoll doch ebenso wie die Anderen den Beweis schuldig, dass sie bei fehlender Inanition vermisst werde. Denn seine Tauben hungerten alle und lebten, im Gegensatze zu meinen Kaninchen, so lange, dass sich nicht entscheiden lässt, was auf Rechnung der Vagotomie und was auf Rechnung des Hungerzustandes zu setzen ist. Bei keinem der genannten Autoren findet sich eine Angabe, dass die fettige Degeneration bereits nach so kurzer Zeit auftrat, dass man die Inanition als Ursache mit Sicherheit ausschliessen kann. Anders verhält sich die Sache bei meinen Versuchsthieren, die bereits nach 20 Stunden zu Grunde gingen, einer Zeit, wo von hungern noch keine Rede sein kann. Selbst die Thiere, welche den dritten Tag erlebten, zeigten nur einen Gewichtsverlust von 300—500 g, der grösstentheils schon durch den starken Flüssigkeitsverlust aus dem Maule seine Erklärung findet.

Eine weitere Frage ist aber die, ob diese fettige Degeneration als eine directe Folge der Vagusexcision zu betrachten ist in dem Sinne, dass nach Wegfall des trophischen Einflusses seiner Fasern das Herz einer acuten Verfettung verfällt, oder ob sie indirect bedingt sei durch die veränderten Respirations- und Circulationsverhältnisse, wie dies Knoll für einen Theil der Fälle behauptet. Da aber Rosenthal[1]) gezeigt hat, dass auch nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung dasselbe Luftquantum wie vorher geathmet werde, dass also der Effekt der langsamen tiefen Inspiration dem der schnelleren oberflächlicheren gleichkomme, und da Voit und Rauber[2]) den Beweis erbracht haben, dass die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureproduction dabei unverändert bleibe, so können die veränderten Athmungsverhältnisse nicht als Ursache betrachtet werden, zumal die Lungen stets vollständig oder nahezu vollkommen intact gefunden wurden. Auch die beschleunigte Herzthätigkeit kann man mit Sicherheit als Grund der Verfettung ausschliessen. Zwar hat man in tetanisirten Muskeln fettige Entartung auftreten gesehen, doch ist selbst die höchste nach Vagusdurchschneidung beobachtete Pulszahl in ihrem Effekte dem der Tetanisirung des Herzmuskels nicht zu vergleichen. Denn bereits Eichhorst erzielte durch subcutane Injectionen von Atropin. sulfur. bei Tauben eben solche und noch höhere Pulszahlen bis zu 14tägiger Dauer, ohne dass er darauf fettige Entartung des Herzmuskels beobachtet hätte. Auch ich injicirte zwei Kaninchen, die bekanntlich gegen Atropin sehr wenig empfänglich sind, acht Tage lang 0,02 Atropin. sulfur. 4mal täglich subcutan, nachdem geringere Dosen eine nur schwache Wirkung gehabt hatten, und sah Pulsbeschleunigung bis 300 Schläge in der Minute. Am Herzen fand sich aber keine Spur von Verfettung.

Werden wir somit mangels einer anderen Erklärung zu der Annahme von trophischen Fasern des Nervus vagus geradezu gedrängt, so findet dieselbe noch eine Stütze durch die Beob-

[1]) J. Rosenthal, Die Athembewegungen und ihre Beziehungen zum Nerv. vagus. Berlin 1862.

[2]) C. Voit, Ueber den Gaswechsel nach der Durchschneidung der Nervi vagi. Sitzungsbericht der königl. bayer. Akademie der Wissenschaften zu München. 1868. Bd. II.

achtung einer anderen Erscheinung, die sich nach doppelseitiger Durchschneidung in allen Fällen, nach einseitiger nur in vereinzelten fand. Es war dies das Auftreten kleinster Blutungen zwischen die Muskelfasern, die meist von so geringem Umfange waren, dass sie makroskopisch nur selten wahrgenommen werden konnten, dagegen fanden sie sich sehr reichlich in Schnittpräparaten der Herzwand, der Papillarmuskeln und des Ventrikelseptums neben stark gefüllten Gefässen mit solchen von normaler Weite (Fig. 2). Wenn auch nach Münzel[1]) die doppelseitige Vagotomie eine Erhöhung des Blutdruckes im Gefolge hat, die mit der Pulsfrequenz Hand in Hand geht, so dürfte diese doch nicht ausreichen, so zahlreiche Blutungen zu veranlassen, besonders in den Fällen, wo die Pulsfrequenz nicht den höchsten Grad erreicht, falls die Gefässwände von normaler Beschaffenheit sind. Auch bei den mit Atropin behandelten Thieren fand sich keine einzige Blutung in den Muskelinterstitien, obwohl dieses Gift auch eine mit Blutdrucksteigerung verbundene Herzbeschleunigung hervorruft. Direct dagegen spricht auch der in einzelnen Fällen von einseitiger Vagusdurchschneidung erhobene Befund von Blutungen, Fälle, in denen von erheblicher Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung in dem Gefässsystem keine Rede war. Vielmehr nehme ich an, dass diese Blutungen hervorgerufen sind durch eine Läsion der feinsten Gefässwände, die ihrerseits wieder veranlasst ist durch Ernährungsstörungen in Folge Ausfalls von trophischen Fasern.

Das ausnahmsweise Fehlen der fettigen Degeneration in einem Falle spricht nicht gegen die Existenz trophischer Fasern, ebenso wenig, wie für die Annahme der anderen für die Verfettung angeführten Gründe, da diese auch stets vorhanden waren, und ihren Einfluss hätten geltend machen können. Es schien in diesem Falle das Versuchsthier verendet zu sein ehe es zu der sonst beobachteten Veränderung kam. Doch fanden sich auch hier eine Anzahl Muskelfasern von einer eigenthümlichen Beschaffenheit, die sich auch bei den übrigen doppelt vagotomirten Thieren in geringem Grade zeigte und deren ich bis jetzt noch keine Erwähnung gethan habe. Die betreffenden Fasern hatten

[1]) Münzel, Pulsfolge und Blutdruck nach Durchschneidung der Nervi vagi. Archiv für Anat. und Physiol. Physiol. Abtheil. S. 121. 1887.

ihre Querstreifung vollständig verloren, erschienen gequollen, an anderen Stellen wieder wie eingeschnürt und von wachsartigem Glanze. Doch traten diese Fasern gegenüber den fettig degenerirten vollkommen in den Hintergrund.

Des Weiteren zeigten sich unter dem Endo- und Pericard, auch innerhalb des Myocards, Vorgänge entzündlicher Art, die meist nur mikroskopisch zu erkennen waren. Makroskopisch fand sich nur zweimal an der Mitral-, bezw. Tricuspidal- und Pulmonalklappe Verdickung des freien Klappenrandes, die stark geröthet erschienen. Auch die Klappensegel waren hellroth injicirt. Einmal begegnete ich einer beträchtlichen Röthung der Mitralklappe ohne gleichzeitige Wucherung. Dagegen liessen gefärbte Schnittpräparate an den verschiedensten Stellen, theils beginnende, theils schon recht beträchtliche Zellanhäufung zwischen den Muskelfasern erkennen. Man sah zwischen wohl erhaltenen und schön quergestreiften oder auch ihrer Querstreifung verlustig gegangenen Muskelfasern entweder in einer Reihe liegend Rundzellen in geringer Zahl oder bemerkte schon bei schwacher Vergrösserung Bezirke, in denen es zu einer massenhaften Anhäufung derselben gekommen war. Diese Stellen lagen zumeist unterhalb des Endo- und Pericard, auch mitten in dem Myocard drinnen, in der Herzwand, den Papillarmuskeln, spärlicher in dem Ventrikelseptum. Am reichlichsten schienen sie mir im linken Herzen und da in der Nähe der Herzspitze gelegen zu sein, doch war dieser Befund kein regelmässiger. Auch die grossen Papillarmuskeln des linken Ventrikels waren häufig davon befallen. Die Anordnung der Zellen, die oft um Gefässstämme gruppirt waren, liess an Stellen, wo sie noch in spärlicher Zahl zwischen den Muskelfasern vorhanden waren, erkennen, dass es sich nicht um eine Vermehrung von Muskelkernen, wie Elias meint, sondern um eine entzündliche Infiltration der Muskelinterstitien handelt. Dabei zeigten die Muskelfasern entweder ein normales Aussehen, oder sie erschienen blass, die Querstreifung grösstentheils oder ganz geschwunden, die Muskelkerne entweder sehr gross, wie gequollen, oder ganz verschwunden (Fig. 3). Nur sehr spärlich war an diesen Stellen Bindegewebsentwickelung vorhanden, wo sie sich aber im Beginne zeigte, war es ein feines fibrilläres Gewebe, das an Stelle unter-

gegangener Muskelfasern getreten zu sein schien. In den beiden Fällen, wo es sich um eine entzündliche Verdickung der Klappen handelte, zeigte sich an Schnitten eine Wucherung des Endothels, das in mehreren Schichten über einander gereiht war (Fig. 4). Immerhin war dieser Befund ein seltener gegenüber den oben beschriebenen intermusculären Heerden.

Bezüglich des Zusammenhanges dieser myo- und endocarditischen Vorgänge mit dem Wegfall des Vaguseinflusses bin ich geneigt, sie gleichfalls als eine Folge desselben anzusehen und sie nicht etwa mit der beschleunigten Herzthätigkeit in Causalnexus zu bringen. Denn auch die beiden mit Atropin behandelten Thiere zeigten diese Veränderungen nicht. Doch glaube ich nicht, dass sie eine unmittelbare Folge des Ausfalls trophischer Vagusfasern darstellen, zumal sie sich im Ganzen erst später und auch nicht so ausgedehnt wie der degenerative Prozess vorfinden, sondern ich nehme an, dass sie sich erst secundär den trophischen Störungen an Muskeln und Gefässen anschliessen.

Nach diesen Ergebnissen wandte ich mich schliesslich zu der Beantwortung der Frage:

III. Wird die Entstehung einer infectiösen Myo- und Endocarditis durch den Wegfall des Vaguseinflusses begünstigt?

Die ätiologische Ergründung von Myo- und Endocarditis war im Laufe der Jahre der Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen. Zuerst zeigte O. Rosenbach[1]), dass sich durch Läsion des Klappenepithels ohne Mikrokokkeneinwanderung Veränderungen an den Klappen ausbildeten, die den beim Menschen beobachteten endocarditischen Wucherungen gleich seien. Alsdann konnte er nach vorausgegangener Klappenverletzung durch Einimpfen mikroskopischer Mengen von Infectionserregern typische ulceröse Endocarditis hervorrufen. Auch gelang es ihm in einzelnen Fällen benigner verrucöser Endocarditis Mikrokokken in den Vegetationen nachzuweisen und stellte die maligne ulceröse

[1]) O. Rosenbach, Ueber artificielle Klappenfehler. Archiv für experim. Pathologie. IX. — Bemerkungen über Endocarditis. Breslauer ärztl. Zeitschr. 1881.

Form als eine Theilerscheinung allgemeiner Pyämie hin. Des weiteren wurde von einer Reihe von Untersuchern, wie Weichselbaum[1]), Klebs[2]), Köster[3]), O. Rosenbach[4]) die mykotische Natur der verrucösen Endocarditis behauptet. Das Gleiche stellte Weichselbaum[1]) für mehrere Fälle ulceröser Endocarditis fest und konnte nach vorausgegangener Klappenverletzung durch Injection einer Aufschwemmung von Streptococcus pyogenes und Staphylococcus aureus in die Venen typische ulceröse Endocarditis erzeugen. Wyssokowitsch[5]) wiederholte diese Versuche, die ihm gleichfalls gelangen, aber fehlschlugen, wenn er die Mikroorganismen in starker Verdünnung injicirte oder erst einige Tage nach der Klappenläsion verstreichen liess. Ribbert[6]) gelang es auch ohne Klappenverletzung durch Injection einer Aufschwemmung von Kartoffelculturen von Staphylococcus aureus in die Venen Myo- und Endocarditis zu erzeugen und glaubte nach dem Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung eine embolische Entstehung annehmen zu müssen, kam aber später von dieser Ansicht zurück, nachdem er bei vollständig intactem Klappenepithel die Pilzvegetationen auf der Oberfläche aufsitzend gefunden hatte. Neben diesen experimentellen Arbeiten ist auch die Zahl der rein anatomischen Untersuchungen endo- und myocarditischer Erkrankungen eine stattliche und die Kenntniss dieser Veränderungen, insbesondere nach Infectionskrankheiten wie Typhus, Diphtherie hierdurch wesentlich gefördert worden, Nirgends begegnete mir aber in der Literatur eine Andeutung über Versuche, ob sich ein Zusammenhang feststellen liesse zwischen Störungen der Vagusfunction mit dem Auftreten in-

[1]) A. Weichselbaum, Zur Aetiologie der acuten Endocarditis. Wiener med. Wochenschr. 1885.

[2]) Klebs, Weitere Beiträge zur Entstehungsgeschichte der Endocarditis. Archiv für experiment. Pathologie. IX.

[3]) Köster, Die embolische Endocarditis. Dieses Archiv. Bd. 72.

[4]) a. a. O.

[5]) Wyssokowitsch, Beiträge zur Lehre von der Endocarditis. Dieses Archiv. Bd. 103.

[6]) Ribbert, Beiträge zur Localisation der Infectionskrankheiten. Tageblatt der Naturforscherversammlung zu Strassburg. 1885. — Ueber experimentelle Myo- und Endocarditis. Fortschr. der Med. 1886 und Deutsche med. Wochenschr. 1885.

fectiöser myo- oder endocarditischer Veränderungen. Wenn auch Fälle, wie Guttmann[1]) einen beschreibt (diphtheriekranker Knabe mit hochgradig dyspnoetischer, verlangsamter Athmung, mit enorm hoher Pulsbeschleunigung, die er auf Vaguslähmung zurückführt), in dieser ausgesprochenen Weise immerhin selten sind, so ist es nach unseren heutigen Anschauungen nicht mehr zweifelhaft, dass in vielen Fällen die durch den Infectionserreger erzeugten Toxine eine Schädigung und unter Umständen direct zum Tode führende Läsion der automatischen Herzganglien und der die Herzthätigkeit regulirenden Vagusfasern hervorriefe. Dass hierbei auch die trophischen Fasern mitbetroffen würden, liegt auf der Hand. Wie verhält sich nun das durch eine solche Vagusläsion geschwächte Herz dem Angriffe pathogener Keime gegenüber, die, wie bei septischen Erkrankungen oft massenweise, bei anderen, wie Typhus, Pneumonie, in spärlicher Zahl im Blute kreisen, oder die uns, wie bei Scharlach, zwar noch unbekannt sind, deren Vorhandensein im Blute aber durch erfolgreiche Impfung mit demselben als ziemlich sicher angenommen werden kann?

Wie bei allen derartigen Versuchen, wäre es auch hier schwer gewesen, Verhältnisse zu schaffen, die im Experimente möglichst analog denen beim erkrankten Menschen gewesen wären, da neben der verschiedenen Individualität der zu vergleichenden erkrankten Wesen auch andere Factoren, wie der Grad der Vagusläsion, die Menge der angreifenden pathogenen Bakterien, ihre Virulenz u. s. w. einen nicht anzufechtenden Schluss sehr erschwert hätten. Ich versuchte deshalb nicht, auf verschiedene chemische, thermische oder mechanische Weise eine Verletzung des Vagus hervorzurufen und verschiedene Infectionserreger den Thieren in die Blutbahn einzuverleiben, sondern suchte zunächst festzustellen, ob unter den ungünstigsten Verhältnissen, d. h. bei gänzlichem Wegfalle des Vaguseinflusses durch Excision und bei einer Infection mit dem zur Erzeugung von Myo- und Endocarditis geeignetsten Mikroorganismus, dem Staphylococcus pyogenes aureus eine mykotische Herzerkrankung eher zu Stande komme als bei intactem Vagus.

[1]) Guttmann, Dieses Archiv. Bd. 59. S. 51.

Als Impfmaterial verwandte ich einen virulenten, kurze Zeit vorher aus dem Blute eines Septischen in Reincultur gewonnenen Staphylococcus pyogenes aureus. Da ich die Entstehung etwaiger embolischer Heerde, die auf mehr mechanische Weise zu Stande kommen, gerade vermeiden wollte, um die vitale Widerstandsfähigkeit des Herzens zu prüfen, benutzte ich keine Bakterienaufschwemmung, sondern eine 12stündige, leicht trübe, flockenlose Bouilloncultur, von der ich 0,5 ccm Kaninchen in die Ohrvene spritzte. Ich begann die Versuchsreihe an nicht operirten Thieren, die innerhalb 6—10 Tagen zu Grunde gingen. Ein solches nach 6 Tagen verendetes Thier zeigte in der linken Ventrikelwand drei stecknadelkopfgrosse Heerde, ein nach 10 Tagen gestorbenes Kaninchen 10 punkt- bis stecknadelkopfgrosse, theilweise unter dem Pericard durchschimmernde in der linken, drei in der rechten Ventrikelwand. Bei zwei anderen fand sich das Herz frei von makroskopisch sichtbarer Kokkeninvasion. Zupfpräparate dieser Herzen liessen stellenweise Fasern mit undeutlicher oder fast verschwundener Querstreifung erkennen, die mit zahlreichen, in Essigsäure löslichen Körnchen besetzt waren. Die zur Anfertigung von Schnittpräparaten bestimmten Stückchen wurden sofort in absoluten Alkohol gelegt, um eine postmortale Weiterentwickelung der Bakterien zu verhindern. Nach Vorfärbung der Schnitte mit Lithioncarmin wurden sie nach der Weigert'schen Methode behandelt. Die von Ribbert beschriebenen fünf Schichten der metastatischen Heerde liessen sich nicht mehr erkennen, entsprechend der vorgerückten Zeit, in der die Thiere erst zu Grunde gegangen waren. Vielmehr zeigten sie das Aussehen, das auch Ribbert fand, wenn seine Kaninchen nach ganz geringen Mengen injicirter Kokkenaufschwemmung 5 Tage gelebt hatten: Das nekrotische Centrum und die daran angrenzende, noch Bruchstücke von Muskelfasern enthaltende Partie war von massenhaften Rundzellen durchsetzt. Nach aussen schloss eine Zone, in der kernlose und ihrer Querstreifung verlustig gegangene Fasern den fortschreitenden Zerfall anzeigten, den Heerd ab. Bei der Betrachtung anderer Partien fielen hier und da vereinzelte oder nur in ganz wenigen Exemplaren zusammenliegende Kokken auf, die sich selten in Capillaren, meist zwischen Muskelfasern vorfanden und deren reactionslose Um-

gebung für ihr agonales oder postmortales Auswandern aus der Blutbahn sprach. Grössere Kokkenhaufen oder entzündliche Erscheinungen in der Nachbarschaft konnte ich nirgends antreffen. Die Herzklappen wurden stets intact befunden.

Nachdem ich mich so überzeugt hatte, dass durch intravenöse Injection von Mikroorganismen selbst in einer Form, die zur Embolusbildung am wenigsten geeignet war, die Entstehung reichlicher myocarditischer Heerde bei intactem Vagus möglich sei, wiederholte ich dieselben Versuche bei 4 Thieren, denen ich den rechten oder linken Vagus excidirte. Ich nahm 2mal die Injection sofort nach der Vagotomie vor, 2mal schickte ich diese 3 Tage voraus. Die Lebensdauer der Versuchsthiere betrug zwischen 5 und 12 Tagen (9 Tage nach der Impfung bei vorausgegangener Vagusdurchschneidung). Nur in einem Falle von rechtsseitiger Vagotomie 3 Tage vor der Injection fand sich ein makroskopisch sichtbarer Heerd von der obenerwähnten Beschaffenheit im linken Ventrikel, bei einem Thiere nach linksseitiger Vagusdurchschneidung ein starkes rechtsseitiges Empyem, bei den übrigen nur die gewöhnlichen, mehr oder minder reichlichen Metastasen in anderen Organen. In dem Herzen liessen sich stets nur vereinzelte Kokken nachweisen, die, in einem Falle etwas reichlicher, so zerstreut und spärlich und ohne jede entzündliche Erscheinung in dem Gewebe lagen, dass sie nicht als beginnende mykotische Heerde angesehen werden konnten.

Schliesslich injicirte ich einem Kaninchen nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung und Tracheotomie dieselbe Menge Staphylokokkencultur, zwei anderen 2 Tage vor der Operation, um bei der kurzen Lebensdauer nach der Vagotomie schon vorher eine ausgiebige Vermehrung der Mikroorganismen im Thierkörper zu erzielen. Aber trotzdem war der Befund kein anderer, wie in den vorhergehenden Versuchen. Ausser der fettigen Degeneration des Herzmuskels, die in einem Falle, wie bereits erwähnt, vermisst wurde, zeigten sich die beschriebenen interstitiellen Kernanhäufungen und Blutungen als Folgen der doppelseitigen Vagusdurchschneidung. Aber selbst an den Stellen der entzündlichen Zellinfiltration konnten keine Bakterien nachgewiesen werden und auch in den Blutungen lag nur hier und da ein vereinzelter Coccus. Nur einmal fand sich in einem Präparate aus dem

linken Ventrikel ein kleines etwa 20 Exemplare zählendes Kokkenhäufchen zwischen unveränderten Muskelfasern. Dass die Lebensdauer der Thiere eine zu kurze gewesen sei, um grössere Heerde zur Entwickelung gelangen lassen zu können, findet seine Widerlegung durch einen Fall, in dem das Thier die Operation 56 Stunden überlebte und bereits 2 Tage vorher mit der Staphylokokkencultur inficirt worden war.

Das Ergebniss dieser Versuche bei der einseitigen Vagusdurchschneidung war mir nicht überraschend, da wir bereits gefunden hatten, dass bei der reichlichen Verbindung der beiden Vagusendigungen der eine ohne bleibenden Schaden für das Versuchsthier in den meisten Fällen excidirt werden könnte und dass sich an diese Operation keine schweren Gewebsveränderungen am Herzen anschlössen. Es war deshalb anzunehmen, dass eine einseitige Durchschneidung auch ohne besonderen Einfluss auf die Entwickelung infectiöser Herzerkrankungen sein würde und dies bestätigte sich auch.

Anders verhielt es sich bei der doppelseitigen Vagusdurchtrennung, bei der ich erwartet hatte, dass nach Wegfall des trophischen Einflusses des Vagus auf die Herzmusculatur diese sich weniger resistent gegenüber infectiösen Entzündungserregern erweisen würde, um so mehr, als dieser Eingriff an sich schon entzündliche Vorgänge am Herzen im Gefolge hat. Doch war diese Erwartung eine irrige und nichts deutete bei den Versuchen darauf hin, dass ein solcher Zusammenhang bestände. Doch lässt sich vielleicht eine Erklärung hierfür in der von Wyssokowitsch mitgetheilten Thatsache finden, dass gerade die Organe am ersten und reichlichsten der Ansiedelung pathogener Keime anheimfallen, innerhalb derer die Blutcirculation am langsamsten vor sich gehe. Umgekehrt könnte man annehmen, dass das dem hemmenden Vaguseinfluss entzogene Herz einen wenig geeigneten Angriffspunkt für Spaltpilze darböte, da das Blut in Folge der enormen Herzbeschleunigung mit solcher Schnelligkeit durch die Gefässe des Herzens getrieben würde, dass die in ihm kreisenden Mikroorganismen keine Zeit und Gelegenheit zum Haftenbleiben und zur Weiterentwickelung fänden. Wenn meine Versuche der Zahl nach auch so geringe sind, dass ich sie zur Begründung dieser Auffassung nicht anführen möchte und aus

ihnen den Schluss ziehen wollte, dass der Wegfall des Vaguseinflusses und die dadurch bedingte Herzbeschleunigung für die Entwickelung einer bakteriellen Heerderkrankung des Herzens geradezu hinderlich sei, so möchte ich immerhin auf die Thatsache hinweisen, dass sich unter den vier nicht operirten Thieren 2 mal, nach der einseitigen Durchschneidung in vier Fällen 1 mal und bei 3 doppelt vagotomirten Thieren kein einziges Mal eine Heerderkrankung fand.

Fasse ich zum Schlusse die Ergebnisse meiner Untersuchungen nochmals kurz zusammen, so lauten dieselben:

1. Die einseitige Vagusdurchschneidung bei Kaninchen wird in den meisten Fällen gut ertragen. In vereinzelten Fällen gehen die Thiere an Pneumonie, noch seltener an einem Herztode zu Grunde.

2. Die einseitige Vagusdurchschneidung hat weder degenerative Veränderungen der Herzmuskelfasern, noch die Entwickelung von Myo- und Endocarditis im Gefolge.

3. Nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung tritt eine acute fettige Degeneration des Herzmuskels und eine abnorme Zerreissbarkeit der kleinen Herzgefässe auf, die eine Folge des Wegfalls specifisch trophischer Fasern ist. Zugleich finden sich myo-, seltener endocarditische Heerde am Herzmuskel und an den Klappen, als mittelbare Folge der Vagusexcision.

4. Der theilweise oder gänzliche Ausfall des Vaguseinflusses begünstigt bei Kaninchen die Ansiedelung von im Blute kreisenden Staphylokokken im Herzen nicht.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel III.

Fig. 1. Fettige Degeneration des Herzmuskels 22 Stunden nach doppelseitiger Vagotomie. Leitz Object. 7. Ocul. 3.

Fig. 2. a Zahlreiche Blutungen im Herzmuskel 20 Stunden nach doppelseitiger Vagotomie. Leitz Object. 4. Ocul. 1.

Fig. 3. a Interstitielle Zellenanhäufung, b blasse, kernlose Muskelfasern ohne Querstreifung 30 Stunden nach doppelseitiger Vagotomie. Leitz Object. 7. Ocul. 3.

Fig. 4. a Gewuchertes Klappenepithel der Mitralis 30 Stunden nach doppelseitiger Vagotomie. Leitz Object. 7. Ocul. 3.

X.

Ueber die quantitative Bestimmung des Glykogens in der Leber.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Berlin.)

Von A. E. Austin, M. D.
aus Boston U. S. A.

Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens in der Leber und in den Organen überhaupt wird jetzt wohl ausschliesslich das Verfahren von R. Külz[1]) angewendet, bei welchem die Leber durch anhaltendes Erhitzen mit Kalilauge aufgelöst und die Eiweisskörper dann aus der mit Salzsäure angesäuerten Lösung durch Fällen mit Brücke'scher Lösung beseitigt werden.

Diese Methode ist sehr umständlich und auch nicht frei von Schwierigkeiten, ja von Fehlern.

Der massenhafte, bei Zusatz der Brücke'schen Lösung entstehende Niederschlag von Eiweisskörpern reisst Glykogen mechanisch mit. Um es aus dem Niederschlag herauszubekommen, muss man den Niederschlag wiederholt vom Filter nehmen, mit Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure und etwas Brücke'scher Lösung verreiben und auf's Neue auf das Filter bringen[2]). Bei diesen vielfachen Proceduren können leicht Verluste stattfinden. Es ereignet sich auch sehr häufig, dass nach der Fällung mit Brücke'scher Lösung die Flüssigkeit durch Filtriren durchaus nicht zu klären ist, auch nicht durch das empfohlene nochmalige Alkalisiren und Wiederansäuern mit Salzsäure. Diese Schwierigkeit hat auch Pflüger empfunden.

[1]) Zeitschr. für Biol. XXII. S. 191.

[2]) Es wurden specielle Versuche darüber angestellt, ob es genüge, den Niederschlag 3 mal zu waschen, statt vom Filter zu nehmen u. s. w. Er wurde also nur gewaschen und so in 3 Versuchen Glykogen erhalten a) 0,3103 g, b) 0,2186 g, c) 0,2735 g. Nunmehr wurden die Niederschläge vom Filter genommen und für sich auf Glykogen verarbeitet. Auf diesem Wege konnte noch restirendes Glykogen erhalten werden a) 0,0415 g, b) 0,0126 g, c) 0,0085 g.

Pflüger[1]) empfiehlt in solchen Fällen, die milchige Flüssigkeit, unbekümmert um die Trübung, mit Alkohol zu fällen, den Niederschlag nochmals mit 2procentiger Kalilauge zu behandeln und das ganze Verfahren zu wiederholen.

Es ist auch keineswegs so ganz sicher erwiesen, dass bei dem oft recht langen Erhitzen, welches erforderlich ist, um die Organe zu lösen, in der That nichts von dem Glykogen verloren geht. Ja, es liegen sogar Angaben in der Literatur vor, welche dieses direct besagen.

Panonnow[2]) hat gefunden, dass beim Erhitzen von abgewogenen Mengen von Glykogen mit 6procentiger Kalilauge 5 pCt. der ursprünglichen Quantität verloren gehen.

So stark darf man nun freilich die Kalilauge bei der Külz'schen Methode nicht nehmen, sondern höchstens 2procentig. Man muss auch durch Zusatz von Wasser zum Ersatz des verdampften Wassers dafür sorgen, dass diese Concentration nicht überschritten wird. Aber Huppert[3]) hat bei Gelegenheit seiner Arbeit über das Vorkommen von Glykogen im Blut gefunden, dass auch eine sehr schwache Kalilauge bei langandauerndem Erhitzen nicht ohne Einfluss ist auf Glykogen. Huppert sagt a. a. O. S. 148: „Eine Auflösung von ganz reinem Glykogen in einer nur 0,64procentigen Natronlauge wurde im geschlossenen Rohr 3 Stunden im Wasserbad erhitzt. Die Lösung drehte im Decimeterrohr 0,95 pCt., nach dem Erhitzen 0,88 pCt. und hatte einen deutlichen Stich in's Gelbe angenommen. Eine Drehungsverminderung von 0,07 pCt. bedeutet aber eine Einbusse von 35 mg Glykogen in 100 ccm Lösung. Dieser Verlust trat ein bei Verwendung einer nur 0,64procentigen Lösung. Da aber bei dem Auflösen des Blutcoagulums in 2procentiger Lauge eine grössere Menge Glykogen zerstört werden wird, so könnte die Wirkung der Lauge allein genügen, um die geringe, dem Blut zugesetzte Menge Glykogen zum Verschwinden zu bringen".

Unter diesen Umständen erschien es als ein grosser Fortschritt, als S. Fränkel[4]) eine Methode publicirte, welche seiner

[1]) Pflüger's Archiv. Bd. 53. S. 491 und Bd. 55. S. 394.
[2]) Maly's Jahresb. für Thierb. für 1887. S. 305.
[3]) Zeitschr. für physiol. Chem. Bd. 18. S. 144.
[4]) Pflüger's Archiv. Bd. 52. S. 125.

Angabe nach gestattete, das Glykogen aus der Leber mit Hülfe einer 2—4 procentigen Lösung von Trichloressigsäure schon in der Kälte und ohne jede Reinigung rein und quantitativ genau zu erhalten. Allein Weidenbaum[1]) kam bei Nachprüfungen des Fränkel'schen Verfahrens zu ungünstigen Resultaten. Es wurde einerseits nicht alles Glykogen durch Trichloressigsäure extrahirt, andererseits erwies sich das Glykogen stickstoffhaltig, also unrein und es ist denkbar, dass diese beiden Fehler sich annähernd compensirten, so dass das Verfahren unter Umständen scheinbar richtige Resultate liefert.

Es fragte sich nun, ob man die Methode nicht etwas bequemer gestalten, bezw. auch die möglichen Fehler derselben geringer machen könnte. Den Ausgangspunkt meiner Versuche bildeten Beobachtungen von E. Salkowski, welche derselbe bei Versuchen über die Glykogenbildung aus Pentosen[2]) gemacht hat. Bei diesen Versuchen wurde die Leber der Versuchsthiere (Kaninchen) zuerst mit Wasser allein ausgekocht, dann der Rückstand nach Külz behandelt. In der Mehrzahl der Fälle war der nach dem Auskochen mit Wasser in dem Rückstand noch bleibende Rest von Glykogen verhältnissmässig gering und man konnte hoffen, dass diese geringere Quantität sich leichter aus dem Niederschlag herausziehen lassen werde, als die ganze Quantität. Auch war dabei ein grosser Theil des Glykogens von vornherein vor der Einwirkung des Alkalis geschützt. Prof. Salkowski hat mich autorisirt, die von ihm damals erhaltenen Zahlen an dieser Stelle mitzutheilen. Aus der Leber der Versuchsthiere wurde Glykogen erhalten

	a) direct	b) aus dem Rest nach Külz	c) Summe
No. 1	1,526	0,1535	1,6795
No. 2	0,403	0,192	0,595
No. 3	1,3756	0,6822	2,0578
No. 4	1,034	0,0988	1,1328
No. 5	0,1144	0,0130	0,1274
No. 6	0,4374	0,2714	0,7088.

Man sieht hieraus, dass in manchen Fällen der aus dem Rest erhaltene Antheil verhältnissmässig gering, in anderen

[1]) Pflüger's Archiv. Bd. 54 und 55.
[2]) Centralbl. für die med. Wissensch. 1893. No. 11.

Fällen aber sehr beträchtlich war, ohne dass sich ein Grund für diese Differenz auffinden lässt. Allerdings ist in diesen Versuchen das Auskochen nicht gerade sehr lange fortgesetzt worden. Ein höchst auffallendes Resultat ergab auch ein Versuch an einer Kalbsleber; aus dieser waren durch Auskochen nur sehr geringe Mengen Glykogen zu erhalten, durch Behandlung des Restes nach Külz aber sehr bedeutende Quantitäten.

Diese auffallenden Verhältnisse sollten weiter erforscht werden. Ehe ich aber daran ging, zunächst die erwähnten Versuche zu wiederholen, wünschte ich zu erfahren, einen wie grossen Unterschied es denn ausmache, wenn man das Glykogen durch einfaches Auskochen und andererseits nach Külz bestimmte. Zu den Versuchen diente Kalbsleber, von welcher 100 g zu dem einen und 100 g zu dem anderen Verfahren genommen wurden. Bei dem Auskochen wurden 100 g feingehackte Leber mit 1 Liter Wasser gut angerührt, dann zum Sieden erhitzt und unter Zusatz einer Spur Essigsäure eine halbe Stunde im Sieden erhalten, wobei sich das in Lösung gegangene Eiweiss gut flockig abschied. Der Auszug wurde durch Leinwand colirt, der Rückstand gut abgepresst, die Auszüge vereinigt und auf 200 ccm eingedampft, mit Salzsäure und Brücke'schem Reagens gefällt u. s. w. In dem erhaltenen Glykogen wurde der Aschengehalt durch Verbrennen bestimmt und in Abzug gebracht. Da er sehr gering war, so ist dieses in einigen Versuchen versäumt.

Die nachfolgende kleine Tabelle enthält die gefundenen Werthe. Das einfache Auskochen ist als A. directe Methode bezeichnet, das Külz'sche Verfahren mit B.

	A. directe Methode	B. Methode von Külz	A. beträgt Procente von B.
No. 1	0,318	0,943	33,7
No. 2	0,034	0,1006 [1])	33,7
No. 3	0,1491	0,953	15,6
No. 4	0,0351	0,1271	28,9.

Daraus geht hervor, dass man durch einfaches Auskochen mit der 10fachen Quantität Wasser aus Kalbsleber im besten

[1]) Die Asche betrug bei der directen Methode in No. 3 0,0005, No. 4 0,0033, bei Külz'scher Methode in No. 2 0,003, No. 3 0,005, No. 4 0,0012.

Fall ein Drittel des Glykogens herausbekommt, ein unerwartet niedriges Resultat.

Nunmehr wurden in verschiedenen Materialien einige Versuche in der Weise angestellt, dass die angewendeten Materialien zuerst mit Wasser ausgekocht, dann der Rest nach Külz behandelt wurde. Auch bei diesen Versuchen wurde das Auskochen nicht bis zu völliger Erschöpfung fortgesetzt. Die Resultate sind in der folgenden kleinen Tabelle enthalten:

Versuchsnummer	Angewendetes Material	A. durch Auskochen erhalten	B. aus dem Rest nach Külz	C. Gesammtgehalt	A. beträgt Procente von C.
No. 1	250 g Kalbsleber	0,0532 [1]	0,1308	0,1840	40,6
No. 2	39,8 g Hühnerleber	0,8054	0,1096	0,915	88,02
No. 3	100 g Pferdefleisch	0,1686	0,1852	0,3538	47,6
No. 4	122 g Kaninchenleber	5,65	1,6703	7,320	77,7
No. 5	48,4 g Kaninchenleber	0,0766	0,1312	0,2078	36,8.

Im vierten Versuch musste die Glykogenlösung vor der Fällung mit Alkohol getheilt werden, da es unmöglich gewesen wäre, eine so grosse Quantität Glykogen bis zum constanten Gewicht zu trocknen. Es verdient vielleicht noch Erwähnung, dass auch das Fleisch des Huhnes auf Glykogen untersucht, aber trotz des ziemlich grossen Glykogengehaltes der Leber nur Spuren von Glykogen in den Muskeln gefunden wurden. Allerdings bestanden bei dem Huhn besondere Verhältnisse: es war zu einem anderen Zwecke von Prof. Salkowski längere Zeit — 17 Tage — nur mit Kohlehydraten ernährt worden unter fast völligem Ausschluss von Eiweiss. Ferner ist der hohe Glykogengehalt des Pferdefleisches bemerkenswerth, auf welchen schon Niebel [2]) aufmerksam gemacht hat, welcher darauf ein Verfahren zur Erkennung von Pferdefleisch und Pferdefleischbeimengungen begründet hat.

Die folgenden Versuche beziehen sich sämmtlich auf Kaninchenleber. Das Auskochen mit Wasser ist diesesmal so lange wiederholt, bis die Auszüge keine Spur von Opalescenz mehr zeigten, dennoch ist die aus dem Rest nach Külz noch zu erhaltende Quantität Glykogen sehr erheblich.

[1]) Asche, No. 1 A 0,002; No. 1 B 0,0012; No. 2 A 0,0043; No. 2 B 0,0032.

[2]) Maly's Jahresb.

Versuchsnummer	Quantität der Leber	A. durch Auskochen erhalten	B. aus dem Rest nach Külz	C. Gesammtgehalt	A. beträgt Procente von C.
No. 1	22,4	0,516	0,3518	0,8678	59,5
No. 2	17,6	0,0355	0,032	0,0675	52,5
No. 3	22,5	0,2878	0,2735	0,5613	51,2
No. 4	25,1	0,121	0,2186	0,3396	35,6
No. 5	42	1,824	1,1175	2,9415	62,0
No. 6	20,5	0,0214	0,016	0,0374	57,2
No. 7	19,25	0,264	0,271	0,535	49,3
No. 8	31	0,606	0,627	1,233	49,1
No. 9	30,45	0,9085	0,5775	1,486	61,1.

Auch hierbei ist also noch ein sehr erheblicher Theil, durchschnittlich die Hälfte des Glykogens im Rückstand geblieben, ausserdem scheint aus sämmtlichen Versuchen hervorzugehen, dass ein um so grösserer Bruchtheil des Glykogens aus der Leber extrahirt wird, je reicher sie daran ist, aber auch dieses ist nicht ausnahmslos der Fall. Wie es kommt, dass Prof. Salkowski im Ganzen bei seinen Versuchen bedeutend höhere Werthe für das direct auskochbare Glykogen in Kaninchenleber erhalten hat, vermag ich nicht zu sagen, vielleicht ist die Anhäufung von Glykogen in Folge der Pentosefütterung Ursache davon.

Es mögen an dieser Stelle noch einige Bemerkungen über die Ausführung der Külz'schen Methode Platz finden. Es ist mir fast nie gelungen, beim ersten Filtriren nach der Fällung mit Brücke'schem Reagens ein klares Filtrat zu erhalten, aber in allen Fällen bis auf zwei wurde dasselbe durch Alkoholzusatz klar, bevor das Glykogen ausfiel. In diesen Fällen habe ich auf diese Trübung keine Rücksicht genommen. In den beiden erwähnten Fällen wurde gleichfalls mit Alkohol gefällt und dann so, wie es Pflüger[1]) vorschreibt, der Niederschlag nochmals mit 2procentiger Kalilösung behandelt u. s. w.

Die Ursache dieser Erscheinung scheint mir eine unzureichende Fällung mit Salzsäure und Brücke'schem Reagens zu sein. Es möchte sich daher empfehlen, eine kleine Probe abzufiltriren und das Filtrat auf sein Verhalten zu Alkohol zu prüfen. Wird das Filtrat dabei klar, so filtrirt man das Ganze

[1]) Pflüger's Archiv. Bd. 53. S. 491.

und verwendet die Probe dann bei der Fällung mit. Wird es nicht klar, so giesst man die kleine Quantität Filtrat in die Gesammtmasse zurück, spritzt auch das Filter gut nach und setzt mehr Salzsäure und Brücke'sches Reagens hinzu. Es scheint mir, als ob man dieses unangenehme Ereigniss ganz vermeiden kann, wenn man von vornherein einen Ueberschuss von Salzsäure und Brücke'schem Reagens hinzusetzt. Wie ich nachträglich gesehen habe, hat auch Pflüger[1]) dieselbe Beobachtung gemacht, hat jedoch Bedenken, ob der Ueberschuss von Salzsäure unter Umständen nicht einen Verlust an Glykogen herbeiführen könnte. Hierüber habe ich keine Versuche gemacht, da mir dieses Bedenken nicht gekommen war und ich von Pflüger's Beobachtung nach dieser Richtung nichts wusste, diese vielmehr erst später kennen lernte.

In Uebereinstimmung mit allen früheren Angaben ist es also nicht möglich, das Glykogen durch Auskochen der Leber mit Wasser auch nur annähernd vollständig zu erhalten, es bedarf vielmehr nothwendig einer „Aufschliessung" der Leber, welche wesentlich in der Lösung der Leberzellen bestehen muss, und es bietet auch augenscheinlich keinen besonderen Vortheil, die Leber zuerst mit Wasser auszuziehen und den Rückstand nach Külz zu behandeln, anstatt nach der Külz'schen Vorschrift die Leber direct mit Kali zu zerkochen.

Es fragte sich nun, ob die „Aufschliessung" nothwendig in dem bei der weiteren Verarbeitung viele Unbequemlichkeit mit sich bringenden Kochen mit Kalilauge geschehen müsse oder nicht auch auf einem bequemeren Wege erreicht werden könne.

Prof. Salkowski schlug mir vor, zu versuchen, ob sich die Auflösung der Leber nicht vortheilhaft durch Pepsinverdauung erreichen lasse, ein Gedanke der nahe liegt, nachdem Pflüger und Dormeyer gezeigt haben, dass das Fett aus den Geweben durch Lösungsmittel nicht vollständig extrahirt werden kann, dieses aber sehr wohl möglich ist, wenn man die Gewebe der Pepsinverdauung unterwirft und die entstandene Lösung mit Aether behandelt.

Die Versuche wurden nach folgendem Plan ausgeführt. Von zerhackter Kaninchenleber wurden gleiche Theile abgewogen. Die

[1]) Pflüger's Archiv. Bd. 55. S. 394.

eine Hälfte diente zu einer Glykogenbestimmung nach Külz zur Controle des Verfahrens. Die zweite Hälfte wurde zuerst mit Wasser ausgekocht, aus dem Wasserauszug das Glykogen in der üblichen Weise durch Zusatz von Brücke'schem Reagens dargestellt, der Rückstand wurde der Pepsinverdauung unterworfen und der dann noch bleibende Rest wurde nach Külz behandelt. Es bedarf jetzt nur noch einiger Worte über die Art der Anstellung der Verdauung und die Verarbeitung der Verdauungslösung.

Zur Verdauung diente ein aus 2 g Finzelberg'schem Pepsin, welches vor der Anwendung durch Waschen mit Wasser sorgfältig von jeder Spur Milchzucker befreit war, und 1 Liter Verdauungssalzsäure (hergestellt aus 990 ccm Wasser und 10 ccm Salzsäure von 25 pCt. HCl) bereiteter künstlicher Magensaft. Derselbe befand sich in einer Glasstöpselflasche; die beim Auskochen mit Wasser gebliebenen Rückstände wurden in diese hineingebracht und das Ganze unter vielfachem Schütteln so lange bei 40° digerirt, bis anscheinend alles verdaut war, was in der Regel 2 Tage in Anspruch nahm. Nunmehr wurde der Inhalt der Flasche in eine grosse Schale entleert, neutralisirt und auf 200 ccm eingedampft, nochmals mit Salzsäure angesäuert, die Flüssigkeit heiss filtrirt und etwas nachgewaschen. Das Filtrat, welches stets ziemlich stark gefärbt war, wurde mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt und über Nacht stehen gelassen, der Niederschlag abfiltrirt, mit 62procentigem Alkohol nachgewaschen, dann noch feucht sammt dem Filter in eine Schale gebracht und unter Zusatz von wenig Wasser auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei löste sich der Niederschlag bis auf einen geringen Rückstand auf, welcher abfiltrirt und mit dem bei der Verdauung gebliebenen Rückstand behufs Verarbeitung nach Külz vereinigt wurde. Das Filtrat nebst Waschwasser wurde in der gewöhnlichen Weise mit Salzsäure und Brücke'schem Reagens gefällt, filtrirt u. s. w. In einem Falle — er betrifft No. 6 in der folgenden Tabelle — wurde das Filtrat ohne vorherige Reinigung durch Brücke'sches Reagens direct mit Alkohol gefällt.

Das durch Verdauung erhaltene Glykogen wich in seinem Aeusseren stets etwas von dem auf anderem Wege erhaltenen ab; es war nicht rein weiss, sondern gelblich und nicht pulvrig, sondern zusammengebacken. Dieses kommt zwar auch bei dem nach dem Külz'schen Verfahren erhaltenen Glykogen vor, aber nicht in diesem Grade. Um so mehr war es erforderlich, das Glykogen auf Gehalt von Stickstoff zu untersuchen und zwar quantitativ nach Kjeldahl, da Weidenbaum in seiner Kritik der Fränkel'schen Methode die Lassaigne'sche Probe als unsicher und nicht entscheidend hinstellt. In allen Fällen erwies sich das Glykogen trotz seiner Färbung als stickstofffrei, aus-

genommen in dem einen Fall (No. 6 der folgenden Tabelle) in welchem die Fällung mit Brücke'schem Reagens unterlassen war. Dieses Glykogen wog 0,8145 g, es enthielt nicht weniger als 0,042 g N entsprechend 0,2625 g Eiweiss, welches in der Tabelle in Abzug gebracht ist. Es ist also klar, dass bei der Darstellung des Glykogens aus der Verdauungslösung das Brücke'sche Reagens nicht entbehrt werden kann.

Die Resultate, welche bei den in angegebener Weise angestellten Versuchen erhalten wurden, sind in nachfolgender Tabelle enthalten.

Versuchsnummer	Gewicht der Leber	A. Mit Wasser ausgezogen	B. Aus dem Rückstand durch Verdauung erhalten	C. Aus dem Verdauungsrückstand nach Külz erhalten	Summe von A+B+C	Controlbestimmung nach Külz	Die Verdauungsmethode hat mehr geliefert als Külz	Die Verdauungsmethode hat weniger geliefert als Külz
No. 1	25,6	0,558	0,4445	0,0195	1,0220	0,991	0,031	
No. 2	22,5	0,3128	0,250	0,009	0,5118	0,561	0,108	
No. 3	42	2,0835	0,735	0,065	2,8825	2,9414	—	0,058
No. 4	20,5	0,0105	0,022	Spur	0,0325	0,0374	—	0,0049
No. 5	19,25	0,258	0,3295	Spur	0,5875	0,535	0,0525	
No. 6	31	0,598	0,552	0,0115	1,1615	1,233	—	0,0715
No. 7	30,45	0,9065	0,619	0,017	1,5425	1,486	0,0565	

Die Külz'sche Methode hat also in 4 Fällen etwas weniger Glykogen geliefert, in 3 Fällen etwas mehr.

Für die praktische Anwendung käme nun in Betracht, ob man die nachträgliche Behandlung des bei der Verdauung erhaltenen Rückstandes nach Külz nicht entbehren könne, denn nur dann wäre in dem neuen Verfahren ein wirklicher Vortheil zu sehen. Freilich ist es an sich schon ein Vortheil, dass die Quantität des Niederschlages, aus welchem das Glykogen ausgezogen werden muss, sehr viel geringer ist, als bei dem Külz'schen Verfahren. Dem steht aber als Nachtheil die grössere Umständlichkeit des Verfahrens gegenüber.

Zu einem Urtheil darüber, ob die Behandlung des Verdauungsrückstandes nach Külz nicht zu entbehren sei, wird man am besten gelangen, indem man die Summe von A+B mit dem Werth vergleicht, welchen die Külz'sche Controlbestimmung ergeben hat.

Diese Zahlen sind nachfolgend einander gegenüberstellt.

	Verdauungsmethode	Külz'sche Methode	Differenz
No. 1	1,0025	0,991	+0,0155
No. 2	0,5628	0,561	+0,0018
No. 3	2,8185	2,9414	—0,1229
No. 4	0,0325	0,0374	—0,0051
No. 5	0,5875	0,535	+0,0525
No. 6	1,150	1,233	—0,0830
No. 7	1,5425	1,486	+0,0565.

Addirt man sämmtliche positive einerseits und die negativen Differenzen andererseits, so erhält man als positive Differenz der Verdauungsmethode in 4 Versuchen 0,1263, als negative in 3 Versuchen 0,2110 g, indessen muss zugegeben werden, dass diese Art der Betrachtung doch eine zu grob mechanische ist. Ausserdem ist die Anzahl der Einzelversuche zu bestimmten Schlussfolgerungen zu gering. Immerhin kann man so viel sagen, dass das Verfahren der weiteren Bearbeitung werth ist und dass es, wenn man es nicht gerade auf die letzte Genauigkeit absieht, auch genügt. Eine Vereinfachung des Verfahrens würde darin liegen, dass man die Leber zum Sieden erhitzt und dann den Auszug nicht für sich auf Glykogen verarbeitet, sondern mit zur Herstellung der Verdauungslösung benutzt. Hierüber stehen Versuche noch aus, die ich leider aus äusseren Gründen nicht machen konnte, die aber demnächst im Laboratorium ausgeführt werden sollen.

Was die Ausführung des Verfahrens betrifft, so möchte ich noch hervorheben, dass die albumosehaltige Lösung nicht weiter als auf 200 ccm eingedampft werden darf, sonst liegt die Gefahr vor, dass Albumosen durch den Alkohol mitgefällt werden.

Obwohl in den mitgetheilten Zahlen schon ein Gewähr dafür liegt, dass bei der Verdauung kein Glykogen in Zucker übergeht, so sind darüber doch noch Versuche angestellt worden, niemals aber war es möglich in den verdauten Lösungen nach Fällung des Glykogens Zucker nachzuweisen, die Pepsinsalzsäure äussert also keine hydrolytische Wirkung auf Glykogen.

Endlich habe ich noch über Versuche zu berichten, welchen der Wunsch zu Grunde lag, einen vollgültigen Beweis für die Reinheit des durch die Verdauungsmethode gelieferten Glykogens

zu liefern. Es sollte festgestellt werden, dass das Verdauungsglykogen nach dem Erhitzen mit Säuren die richtige Quantität Traubenzucker liefert und zwar sollte dieses ermittelt werden durch Titriren mit Fehling'scher Lösung.

Nimmt für das Glykogen mit Huppert[1]) die Formel $6(C_6H_{10}O_5)+H_2O$ an, welche nach Allem die wahrscheinlichste ist, so liefern 11 Theile Glykogen 12 Theile Dextrose, bezw. 100 Theile Glykogen 109,09 Theile Traubenzucker. Es sollte nun zuerst festgestellt werden, ob diese Relation sich auch durch Titriren mit Fehling'scher Lösung bestätigen lässt, bezw. es sollte festgestellt werden, wieviel Zucker, nach Fehling bestimmt, notorisch reines Glykogen liefert. Als solches stellte mir Prof. E. Salkowski 2 Präparate zur Verfügung, das eine aus Kaninchenleber nach Fütterung mit Dextrose, das andere nach Fütterung mit Arabinose stammend. Abgewogene, bei 110° bis zur Gewichtsconstanz getrocknete Quantität derselben[2]) wurden in einem Kolben mit etwa 100 ccm Salzsäurelösung übergossen (bestehend aus 10 ccm Salzsäure von 1,124 spec. Gew. und 90 ccm Wasser), der Kolben 3 Stunden lang in siedendes Wasser versenkt unter zeitweisem Zusatz von ein wenig Wasser zum Ersatz des verdampften. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung alkalisirt, auf das Volumen von 200 ccm gebracht und dann diese Lösung nach Fehling titrirt. Das erste Präparat lieferte 111,19 pCt. Zucker, das zweite 112,45 pCt. Beide Zahlen stehen im Widerspruch mit der Huppert'schen Formel, würden vielmehr dafür sprechen, dass genügend bei 110° getrocknetem Glykogen die Formel $C_6H_{10}O_5$ zukommt, von welchen 100 Theile 111,11 Traubenzucker liefern würden. Keineswegs aber bin ich der Ansicht, dass diese Titrirung zu Gunsten der einen oder anderen Formel spricht, dazu ist dieselbe nicht genau genug. Jedenfalls aber war festgestellt, dass unter Benutzung der bestimmten Fehling'schen Lösung 100 Theile reines Glykogen zwischen 111,19 und 112,45 pCt. Zucker lieferten.

0,533 durch Verdauung in der angegebenen Weise hergestelltes Glykogen lieferte 0,6004 g Zucker bei der Bestimmung

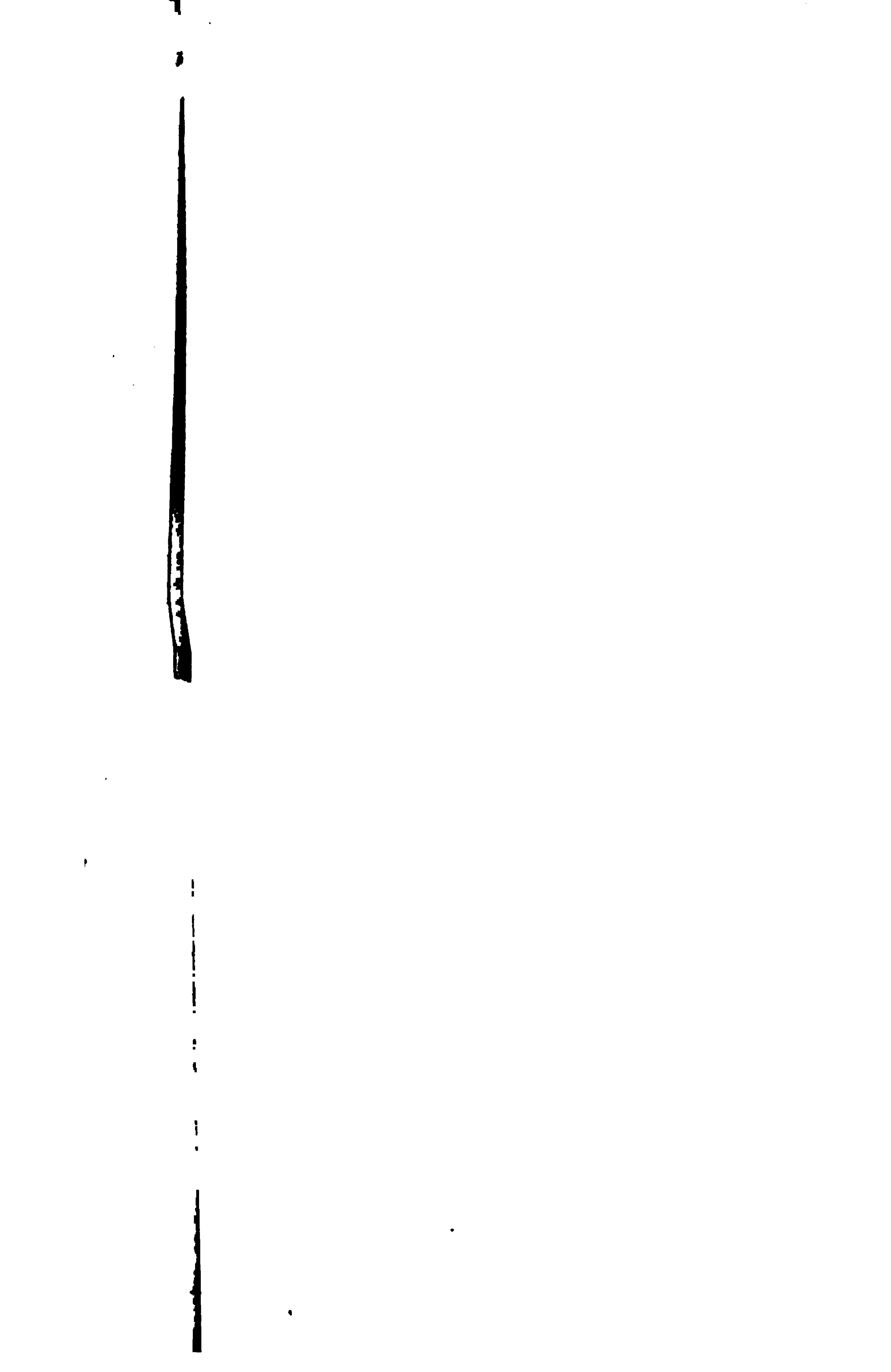
[1]) Zeitschr. für physiol. Chem. Bd. 18. S. 142.

[2]) in einem Fall 0,469 g, im anderen 0,467 g.

= 112,64 pCt., das Glykogen war also sicher als rein zu betrachten.

Ich verkenne nicht, dass noch manche Versuche zur Klärung der Frage wünschenswerth, unter anderem der Versuch, ob man die Leber auch direct, eventuell nach vorherigem Erhitzen verdauen könne; ferner wäre es sehr wünschenswerth gewesen, die Reinheit des durch Verdauung erhaltenen Glykogens auch durch Elementaranalysen festzustellen, leider aber war ich aus äusseren Gründen genöthigt, die Arbeiten abzubrechen.

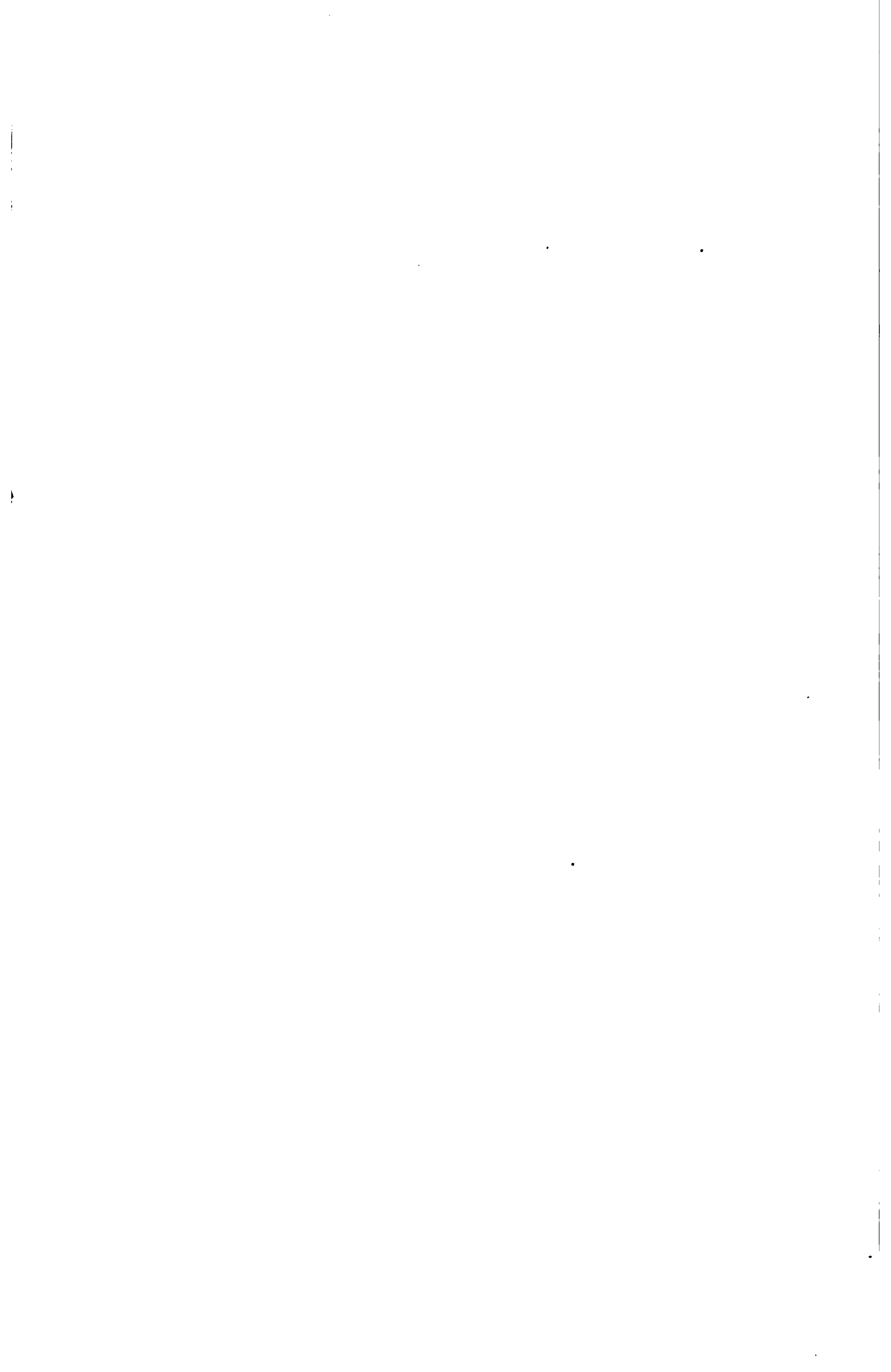
Schliesslich kann ich nicht umhin, Herrn Prof. Salkowski für seine freundliche Anregung zu dieser Arbeit und Unterstützung bei Ausführung derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.







W. Grohmann sc.



Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 150. (Vierzehnte Folge Bd. X.) Hft. 2.

XI.

Ueber die Unna'schen Plasmazellen in den normalen und tuberculösen Granulationen[1]).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg.)

Von Karl Justi.

(Hierzu Taf. IV.)

Bei der Untersuchung normaler Granulationen können wir nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung folgende verschiedene Zellformen unterscheiden:

1. Die Bildungszellen des Bindegewebes, welche schliesslich das Bindegewebe der Narbe aufbauen (Granulationszellen oder Fibroblasten nach Ziegler).

2. Die Bildungszellen der Blutgefässe.

3. Abkömmlinge anderer bei der Regeneration betheiligter Gewebe (des Muskel- und des Fettgewebes, des Epithels u. s. w.)

4. Leukocyten mit gelapptem Kern (polynucleäre Zellen).

5. Kleine Zellen mit rundem Kern (Lymphocyten), identisch mit den allgemein als Rundzellen bezeichneten Elementen, die sich bei der sogen. kleinzelligen Infiltration bei chronischen Entzündungen und bei Geschwülsten vorfinden.

[1]) Nach einer gekrönten Preis-Arbeit.

6. Grössere rundkernige Zellen.

7. Als weitere Zellform wären die von Unna[1]) so genannten Plasmazellen anzuschliessen.

Die vorliegende Arbeit macht es sich zur Aufgabe, das Verhältniss dieser Unna'schen Plasmazellen zu den anderen Zellen des Granulationsgewebes, besonders den rundkernigen Leukocyten und den Granulationszellen (Fibroblasten) festzustellen.

Durch eine eigenartige Färbung mit Methylenblau[2]) hat Unna zunächst im Lupus, später in den verschiedensten Hautkrankheiten, Hautgeschwülsten, sowie in den normalen Granulationen, protoplasmareiche Zellen nachgewiesen, welche er als „Plasmazellen“ bezeichnete.

Wir entnehmen seiner Beschreibung Folgendes:

Die Zellen habe eine nahezu cubische oder rhombische Gestalt. Langgestreckte Formen kommen nicht vor. Das Protoplasma ist deutlich gekörnt, seine Färbung ist reinblau, der Kern ist mitgefärbt, wenn auch schwächer als das Protoplasma.

Die Anordnung und die Form der Körner des Protoplasma ist nicht so regelmässig wie in den Mastzellen. Zum Unterschied von den Plasmazellen färbt sich das Protoplasma der Mastzellen metachromatisch roth, der Kern blau. Zwischen Plasmazellen und Mastzellen ist kein Uebergang vorhanden.

Dagegen finden sich alle nur wünschenswerthen Uebergänge zu den Bindegewebszellen, aus denen nach Unna die Plasmazellen entstehen sollen.

Die wenigen Wanderzellen (Leukocyten), denen man in der Umgebung des Tuberkels begegnet, sind durch ihr helles Protoplasma, ihren kleinen, stark tingirten, oft eingeschnürten oder gelappten Kern und ihre Kleinheit von den Plasmazellen ausserordentlich verschieden.

In der tuberculösen Neubildung werden die Plasmazellen durch „homogenisirende Schwellung“ zu den Zellen des

[1]) Literaturangaben am Schluss.

[2]) Ueberfärbung mit altem (polychromen) alkalischen Methylenblau und Differenzirung in Kresol oder Styron, Substanzen, denen in späteren Arbeiten eine ganze Reihe weiterer Chemikalien (z. B. Propylenglykol, besonders die spirituöse 1procentige neutrale Orceinlösung und eine Glycerinäthermischung) hinzugefügt wurde.

Tuberkels. Die Nester von Plasmazellen werden gemeiniglich für Ansammlungen von „Wanderzellen" gehalten, besonders wenn sie das Lupusknötchen wallartig umgeben.

In den normalen Granulationen besorgen die „Plasmazellen" die Regeneration des Gewebes.

Die angegebene Farbenreaction erlaubt nach Unna eine vollkommen sichere Trennung der Leukocyten und der Plasmazellen, aus denen sowohl die epitheloiden Zellen des Tuberkels, als die Fibroblasten werden sollen.

Was zunächst den Namen „Plasmazellen" betrifft, so hatte Waldeyer denselben für gewisse protoplasmareiche Zellen des Bindegewebes gebraucht, die er mit den Zellen der Zwischensubstanz des Hodens, des Corpus luteum u. s. w. identificirte. Ehrlich wies für gewisse Plasmazellen die Dahliareaction nach und nannte diese granulirte Zellen oder Mastzellen, die er von den Zellen des Corpus luteum, den Deciduazellen, den Zellen der Nebenniere und der Steissdrüse, sowie den interstitiellen Zellen des Hodens unterschied. Mit Rücksicht auf die Angaben Unna's schlug Waldeyer vor, den Namen Plasmazellen im ursprünglichen Sinn aufzugeben, und denselben für die von Unna beschriebenen Zellen fortan zu gebrauchen.

Ueber die Natur der neuen Zellform spricht sich Waldeyer nicht aus.

Jadassohn nahm der neuen „Reaction" den Schein einer epochemachenden Neuerung in der histologischen Technik, womit der Autor dieselbe umgeben hatte, indem er zeigte, dass man die Differenzirung mit schwach angesäuertem Wasser eben so gut erreichen könne. Auch bezweifelte er die bindegewebige Natur der Plasmazellen und erklärte es sogar für das wahrscheinlichste, dass sie aus den einwandernden Leukocyten entstehen.

von Marschalkó kommt in einer sehr sorgfältigen Arbeit über diese Zellform zu folgenden Resultaten:

1. Die Unna'schen Zellen sind allerdings eine wohlcharakterisirte Zellform; von Marschalkó giebt eine genauere Beschreibung der Zellen, wobei er die morphologischen Merkmale (besonders die excentrische Lage des Kerns) hervorhebt, an denen man sie auch bei anderen Färbungen erkennen kann.

2. Die Unna'schen Zellen haben weder mit den Waldeyer'schen Plasmazellen, noch mit den Granulationszellen und den sog. epitheloiden Zellen des Tuberkels irgend etwas zu thun.

3. Sie sind nicht „ein rein pathologisches Gebilde“, wie Unna will, sondern sie kommen normalerweise in Lymphdrüsen und in der Milz neben grossen einkernigen Leukocyten und den kolossalen Mengen von Lymphocyten vor.

4. Sie entstehen aus den Lymphocyten; von Marschalkó hat die Uebergänge zu diesen nachgewiesen und abgebildet. Die Unna'schen Plasmazellen kommen auch bei ganz acuten eitrigen Entzündungen vor; schon nach 24 Stunden treten sie in solchen Mengen zwischen den infiltrirenden Lymphocyten auf, dass ihre Entstehung aus Bindegewebszellen auf mitotischem Weg schon aus diesem Grund ausgeschlossen erscheint. Bei Versuchen mit artificieller Leukocytose durch Tuberculin-Injection werden die Plasmazellen schon nach 24 Stunden in den Gefässen der Milz beobachtet.

Diese Befunde bestätigt Paltauf vollkommen. Hodara bestreitet den 3. Punkt, ohne aber die Herkunft der Plasmazellen zu discutiren; er vermuthet, dass Jadassohn und von Marschalkó gewisse Leukocyten, deren Kerne nach Grösse und Bau sehr variiren (Polyeidocyten) mit den Plasmazellen zusammengeworfen haben.

Wundgranulationen vom Menschen.

I. Von einer 5 Tage alten granulirenden Incisionswunde des Unterschenkels, bei Osteomyelitis, die an der Oberfläche mit einer geringen Auflagerung bedeckt war, wurden Stücke in Sublimat und in Müller'scher Flüssigkeit fixirt, in Celloidin eingebettet und geschnitten.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden vorwiegend die in Sublimat fixirten Präparate verwendet. Zur Färbung wurde ausser Methylenblau auch die Ehrlich'sche Triacidlösung, die Heidenhain'sche Eisen-Hämatoxylinfärbung und Hämatoxylin-Eosinfärbung benutzt.

Färbung mit Hämatoxylin und Eosin.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man der derben fibrösen Unterlage das zarte, 3—4 mm mächtige, junge Gewebe aufliegen, welches von senkrecht zur Wundfläche gerichteten Capillaren durchzogen wird. Dieses Capillarensystem steht mit den Arterien und den Venen des Mutterbodens durch büschelförmig verzweigte Gefässe in Verbindung.

Diese Anordnung der jungen Gefässe in den normalen Wundgranulationen kehrt in allen untersuchten Präparaten wieder.

Das Gewebe in der Umgebung der Granulationen ist besonders um die Gefässe hochgradig mit Rundzellen infiltrirt.

In der neugebildeten Gewebsschicht finden sich besonders Anhäufungen von Zellen um die jungen Capillaren und an der Wundfläche, sowie in der Auflagerung.

Starke Vergrösserung. Die Grundsubstanz, in welcher die Zellen des Granulationsgewebes eingebettet liegen, hat bei der Sublimatfixirung bald eine sehr feinkörnige, bald eine feinfädige Struktur, während sie sich bei Müller'scher Flüssigkeit als eine ziemlich homogene Masse darstellt.

Die Capillaren setzen sich aus einer Lage protoplasmareicher Endothelzellen mit grossen blassen oder auch etwas chromatinreicheren Kernen zusammen. Die Nucleolen werden durch das Eosin oft schön roth gefärbt.

Mitosen wurden nicht gefunden; sie kamen uns in diesen Präparaten überhaupt nur selten zu Gesicht.

Die Capillarenwand wird durch die Anlagerung von spindelförmigen oder verästigten Zellen oft beträchtlich verstärkt.

Die Neubildung der Capillaren konnte nur an einigen Stellen beobachtet werden, und zwar in der Form von Sprossen, die zum Theil solide, zum Theil in der Canalisirung begriffen waren.

Sehr auffallend ist die anhaltende Wucherung der Endothelien an solchen Abschnitten der jungen Gefässe, wo von einer Neubildung von Capillaren nichts zu sehen ist, und wo wir diesen Prozess in einer anderen Weise zu erklären haben.

Auf Querschnitten kann eine solche Capillare mit gewuchertem Epithel einem Drüsenschlauch ähnlich werden.

An der Aussenfläche finden wir an solchen Stellen sehr vielfach Zellen mit einem Theil ihres Körpers aus der Continuität der Capillare hervorragen und sich in die weiche Grundsubstanz des Gewebes hineinschieben. Das Protoplasma, soweit es hervorragt, hat eine längliche Gestalt, ist aber nicht immer ganz regelmässig begrenzt, sondern mit Einbuchtungen und breiten Vorsprüngen versehen; oft hat es eine deutlich fein vacuoläre Struktur. Andere Bilder sprechen dafür, dass sich diese augenscheinlich vom Endothel abstammenden Zellen aus dem Verband der Capillare lösen und sich dann in die weitere Umgebung des Gefässes durch amöboide Bewegung begeben (Weber, Thiersch u. A.).

Die Leukocyten.

Die Leukocyten treten in den Gefässen in zwei verschiedenen Formen auf, die durch alle nur wünschenswerthen Uebergänge verbunden sind.

1. Leukocyten mit gelapptem Kern (polynucleäre Leukocyten).

Das Protoplasma ist sehr blass, oft sieht man nur den Contour als zarte Linie (Grösse im Mittel 9 μ).

Der Kern (4,5—8 μ) tritt in den mannichfaltigsten Formen auf. Meistens besteht er aus 2 bis 3 kleinen länglichen Theilen, die entweder dunkel gefärbt oder blasser sind und alsdann kleine Chromatinkörnchen an der Membran und im Innern erkennen lassen, die durch ein Netz feiner Fädchen verbunden sind.

Diese einzelnen Kerntheile stehen durch feinere oder breitere Brücken in Zusammenhang.

Sehr oft findet man Kerne von Wurst- oder Hufeisenform, die bei guter Färbung ebenfalls die Chromatinkörnchen und das Kerngerüst aufweisen.

Als Uebergang zu den rundkernigen kommen Formen vor, deren Kern eine oder verschiedene Einschnürungen besitzt, die bisweilen erst bei starker Vergrösserung hervortreten. Man erkennt dann bei verschiedener Einstellung, dass dem Kern ein breitbasiger Lappen von der gleichen Struktur aufsitzt. Im Allgemeinen ist der Kern blass, so dass man die Chromatinkörnchen und die Fäden deutlich sehen kann.

2. Leukocyten mit rundem Kern.

Ihr Zahlenverhältniss zu der ersten Form ist sehr ungleichmässig; wir haben den Eindruck gewonnen, als ob in den tieferen Theilen und in dem benachbarten Gewebe die Zellen mit rundem Kern sehr viel häufiger auftreten, als in den oberflächlichen Theilen, wo die Leukocyten mit gelapptem Kern vorherrschen und in einzelnen Gefässen dicht gedrängt liegen, während man hier nach einem Leukocyten mit rundem Kern lange suchen muss.

Das Protoplasma verhält sich ebenso wie bei der ersten Kategorie. Amöboide Formen wurden bei Randstellung der Zellen häufig beobachtet.

Die Grösse des Kerns variirt etwas (4,5—7,2 μ, durchschnittlich 5,4 μ). Mit Hämatoxylin ist die Membran gewöhnlich stark gefärbt. Die Chromatinkörnchen liegen sowohl an der Innenfläche der Kernmembran, der sie in der Regel dreieckig aufsitzen, als auch im Innern des Kerns, wo sie vorzugsweise die polygonale Gestalt haben; sie sind dunkel gefärbt, relativ gross, ihre Spitzen ziehen sich zu feinen Fäden aus, welche das Kerngerüst aufbauen.

Oft ist die Struktur der Kerne undeutlich.

In den etwas grösseren Venen des Muttergewebes befinden sich die beiden Arten von Leukocyten in Randstellung, die Capillaren sind von ihnen oft strotzend gefüllt, so dass für ein rothes Blutkörperchen kaum noch Platz vorhanden scheint.

In der Wand der Venen und der Capillaren, die zelligen Elemente gleichsam auseinander drängend, befinden sich dieselben Zellen wie im Gefässlumen, in dickeren Gefässen durchsetzen sie schichtweise die einzelnen Zellenlagen.

Liegen nun die gleichen farblosen Blutkörperchen auch um die Gefässe, so kann an der Wanderung wohl kein Zweifel sein, und zwar betrifft diese die beiden Arten der Leukocyten.

Die **Leukocyten mit gelapptem Kern** sind im Uebrigen ziemlich gleichmässig im Granulationsgewebe vertheilt. An vielen Stellen sind sie zu kleinen Heerden angesammelt, namentlich in den oberflächlichen Theilen; ausserdem sind sie in den Maschen des Fibrins in grossen Mengen vorhanden und zwar hier vorwiegend mit diffus dunkel gefärbtem Kern („pyknotisch“ nach Schmaus).

Die Anhäufung der **rundkernigen Leukocyten** ist augenscheinlich in den tieferen Theilen des Granulationsgewebes, sowie im angrenzenden Bindegewebe sehr intensiv, während sie in den oberflächlichen Partien hinter der anderen Form weit zurücksteht.

In den erwähnten Theilen findet man um jede Vene, um jede Capillare eine grössere oder kleinere Anhäufung dieser Leukocyten, welche schon bei schwacher Vergrösserung durch die dunkle Färbung sehr auffallend ist.

Wie in der Gefässwand, so liegen auch in der Umgebung des Gefässes die Leukocyten stets frei, d. h. ihr Protoplasma ist immer scharf von der Grundsubstanz und von den anderen hier vorkommenden Zellen (Abkömmlingen der Endothelien, Gefässsprossen und Bildungszellen) abzugrenzen.

Betrachten wir ein perivasculäres Infiltrat genauer, so stossen wir zunächst nach innen auf dieselben rundkernigen Formen wie im Gefässlumen, mit derselben Beschaffenheit von Kern und Protoplasma, an deren Identität demnach nicht gezweifelt werden kann; in den meisten dieser Zellen erscheint jedoch die Kernstruktur etwas deutlicher als in den intravasculären Formen.

Mitten unter diesen Zellen fallen solche mit etwas grösserem, aber gleichgebautem Kern auf. Durch zahlreiche Messungen haben wir für diese etwas grösseren Kerne 6—8 μ gefunden, im Durchschnitt 2 μ mehr als für die intravasculären Formen.

Einzelne Zellen enthalten einen sehr grossen Kern; bei genauer Durchmusterung der Infiltrate finden wir Kerne von 9—10 μ gar nicht selten, das grösste beobachtete Maass ist 10,8 μ.

In diesen grösseren und ganz grossen Kernen ergeben sich auch Unterschiede, welche die Struktur betreffen. Entweder hat der Kern ein sehr dunkles Aussehen, die Chromatinkörnchen sind zahlreich und massig, das Kerngerüst setzt sich aus breiteren Fäden zusammen und ist deshalb schon bei nicht sehr starker Vergrösserung sichtbar, oder der Kern ist im Ganzen

blasser, die Chromatinkörnchen sind etwa in derselben Zahl wie in den kleineren Kernen vorhanden, sie liegen deshalb weiter auseinander, das Kerngerüst ist weitmaschiger.

In selteneren Fällen haben die grösseren Kerne eine ausgesprochen ovaläre Gestalt; den ganz grossen Kernen kommt dieselbe fast regelmässig zu.

Unter allen diesen Umständen bleibt das Aussehen des Kerns immer noch durchaus typisch.

Anders verhält es sich, wenn wir in weiterer Entfernung vom Gefäss und ausserhalb des Infiltrates eine Zelle mit solchem grossen Kern vorfinden. Da kann nur eine genaue Vergleichung mit den Elementen, die im perivasculären Infiltrat liegen, über ihre Natur Aufschluss geben. In Fig. 5 ist eine solche Zelle abgebildet. Bemerkenswerth ist in ihrem Kern, dass die im Innern liegende chromatische Substanz über die an der Membran sitzende sehr überwiegt, was noch deutlicher in Fig. 8 zu erkennen ist.

Weitere Unterschiede zeigen sich in der Beschaffenheit des Protoplasmas. Während es in den intravasculären Leukocyten einen blassen hyalinen Saum darstellt, hat es in den Zellen ausserhalb der Gefässe oft eine durchaus andere Beschaffenheit, indem es sich mit Eosin ziemlich intensiv färbt; der Kern liegt oft in ganzen Gruppen solcher protoplasmareicher Zellen excentrisch.

Die Gestalt ist in der Regel rundlich, auch polyedrisch, seltener langgestreckt, z. B. 5 zu 14 μ.

Die Struktur ist feinkörnig oder feinvacuolär. Der Rand ist fast nie ganz gleichmässig rund; in der grossen Mehrzahl der Zellen kann man an einzelnen Stellen oder an der ganzen Peripherie grössere und kleinere Einziehungen und Vorsprünge erkennen, welche als der Ausdruck einer amöboiden Bewegung erscheinen. Der Zellleib erreicht oft eine bedeutende Grösse (Fig. 3).

In den Infiltraten und im Gewebe verstreut finden wir ausser den bisher beschriebenen Variationen degenerirende Zellen mit gleichmässig dunkel gefärbtem Kern ohne erkennbare Struktur, oder mit sehr grossen klumpigen, wirr angeordneten Chromatinkörnchen (Karyorrhexis nach Schmaus).

In den heerdförmigen Anhäufungen bietet sich noch ein anderer interessanter Befund. Es kommen nehmlich ziemlich zahlreiche Zellen vor mit 2 typischen runden Leukocytenkernen, deren Protoplasma sich in der Regel intensiv färbt und sich von der Umgebung scharf abgrenzt. Auch hier findet man Andeutungen von amöboider Bewegung. Die Grösse des Zellleibs beträgt 9—12 zu 12—16 μ.

Die Kerne sind meistens gleich chromatinreich, oft etwas verschieden gross, meistens bedeutend grösser als in den intravasculären Formen (bis zu 9 μ), mit deutlichem Kerngerüst. Die Gestalt ist rundlich, häufig ovalär.

Die Kerne liegen entweder dicht neben einander, zum Theil sich deckend, oder an beiden Enden des langgestreckten Zellleibs.

Diese zweikernigen Zellformen kommen auch verstreut im Granulationsgewebe vor, oftmals findet man sie zu mehreren dicht neben einander gruppirt.

Formen mit mehr als 2 Kernen sind nicht so häufig; aber bei Durchmusterung eines Schnittes stossen wir immer auf mehrere 3- und 4kernige Zellen. Die Kerne sind meistens gross und chromatinreich, liegen oft zu zwei und zwei zusammen. Doch kommen auch solche Zellen vor, in denen die Kerne ganz unregelmässig angeordnet sind. In Fig. 10—12 sind mehrkernige Zellen dieser Art dargestellt, deren Protoplasma den Eindruck amöboider Bewegung macht, wobei die Kerne nicht in der beschriebenen typischen Lage geblieben sind.

Sechskernige Zellen sind als Seltenheit zu bezeichnen. Es wurden mehrere gefunden, deren Kerne zum Theil sehr dunkel und diffus gefärbt waren, dicht beisammen lagen, das Protoplasma ebenfalls dunkel gefärbt, relativ klein war. Dies waren wohl absterbende Zellen.

Dagegen wurden auch mehrere wohlerhaltene gefunden, von denen wir eine in Fig. 12 abgebildet haben. Eine Zelle besass ein sehr langgestrecktes Protoplasma (36 zu 12 μ) und 6 schön gefärbte unregelmässig vertheilte Kerne, deren grösster 6,3 μ, deren kleinster 3,6 μ maass; sie lag zwischen mehreren jungen Fibroblasten mit einkernigen Leukocyten zusammen. Es machte den Eindruck als wenn sie, in amöboider Bewegung begriffen, fixirt worden wäre.

Färbung nach Biondi-Heidenhain.

Das Protoplasma der rundkernigen Leukocyten ist in den Gefässen sehr schwach, ausserhalb der Gefässe rosaroth gefärbt. Das Chromatin nimmt bei einem gewissen Grad der Ansäuerung eine schöne Grünfärbung an. Die Differenzen in der Grösse und Struktur des Kerns treten dabei sehr schön hervor, besonders die weitmaschigere Anordnung des Kerngerüstes und die Verschiedenheit der Chromatinmengen (Fig. 4). Bisweilen findet man eine blasse Zelle neben einer chromatinreichen, die auf den ersten Blick sehr different erscheinen.

In günstig gefärbten Schnitten sieht man im Kern ein Gebilde, das sich durch seine rundliche Gestalt und seine rothe Färbung vor den grünen zackigen Chromatinklumpen äusserst zierlich hervorhebt. In seltenen Fällen ist der Nucleolus, als solchen haben wir dies Gebilde zu betrachten, deutlich doppelt (Fig. 4). In den Hämatoxylin-Eosin-Präparaten findet man ihn nur selten und mit Mühe als ein etwas mehr röthliches Gebilde.

In vielen rundkernigen Leukocyten, aber nicht einmal in ihrer Mehrzahl, haben wir neben dem Kern ein helleres Gebilde mit roth gefärbtem dunkleren Körper im Inneren beobachtet, welches wir vielleicht als Centrosoma aufzufassen haben (s. Heidenhain und Reinke).

Färbung mit Methylenblau.

Die Schnitte verweilten 24 Stunden in alter (polychromer) concentrirter alkalischer Methylenblaulösung, wurden schnell in 70procentigem Alkohol abgespült und dann für einige Zeit in Alcohol absol. gebracht. Zur Aufhellung diente Bergamottöl.

Nach den Untersuchungen von Marschalkó's erzielt man mit dieser Methode dieselbe Färbung wie mit der ursprünglich von Unna angegebenen.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man hauptsächlich um die tiefer gelegenen Gefässe grössere und kleinere Schaaren dunkelblau gefärbter Zellen; vereinzelt oder in kleinen Gruppen auch in den oberflächlichen Theilen, aus denen sie sich trotz der hier vorhandenen Mengen blau gefärbter Zellen doch sehr kräftig hervorheben. Bei starker Vergrösse-

rung lässt sich sogleich feststellen, dass ein grosser Theil dieser Zellen die Charaktere der Plasmazellen besitzt in der Weise, wie sie zuletzt von Hodara formulirt worden sind; in anderen Zellen hat zwar das Protoplasma dieselbe Beschaffenheit, ist aber anders um den Kern angeordnet. Neben diesen typischen Plasmazellen liegen hellere, deren Protoplasma eine feinkörnige oder mehr homogene Struktur hat und umfangreich ist oder nur einen ganz schmalen Saum bildet.

Die Kerne enthalten oft nur einen oder mehrere dunkelblaue Chromatinklumpen; sehr häufig lässt sich der charakteristische Bau des Leukocytenkerns weiter beobachten, indem auch die grossen Chromatinkörnchen an der Kernmembran zu Gesicht kommen.

Der Kern ist durchschnittlich etwas grösser als der der intravasculären rundkernigen Leukocyten.

Das ganze Vorkommen, die Gruppirung um die Gefässe, die Grösse des Kerns und des Protoplasmas (Fig. 7), die oft deutliche Struktur des Kerns sprechen mit ziemlicher Sicherheit für die von Marschalkó bereits behauptete Identität der Plasmazellen mit Leukocyten.

Kerntheilungsfiguren sind in diesen Präparaten nicht gefunden worden, was die von Löwit vertretene Ansicht zu bestätigen schien, dass sich die rundkernigen Leukocyten nur durch directe Theilung vermehren.

Indessen fanden wir bei der Durchsicht einiger Schnitte von einem ganz ähnlichen Fall eine ganze Zahl von Mitosen, die wir auf Leukocyten beziehen möchten. Diese Präparate stammen ebenfalls von granulirenden Incisionswunden des Unterschenkels und sind ganz frisch in Sublimat fixirt worden.

In den Sublimatpräparaten, die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden, sind die in Rede stehenden Mitosen durch ihr plumpes Aussehn kenntlich; vergleicht man sie mit den unzweifelhaft den Bildungszellen zukommenden, in spindelförmigem Protoplasma liegenden Mitosen, so sieht man, dass die Chromatinfäden sehr dick, weniger zahlreich und meistens in den mittleren Theilen conglutinirt sind, was nach Flemming dann stattfindet wenn eine Figur klein ist, und die Fäden nahe beisammen liegen.

Das Protoplasma ist rundlich, blass, feingekörnt und gegen die Peripherie etwas mehr angehäuft. Die Zellgrenze ist sehr scharf, oft durch eine feine rothe Linie markirt.

Häufig findet man neben einer solchen Zelle einen unverkennbaren Leukocyten mit mittelgrossem, sehr chromatinreichem Kern.

Liegt in einem Gesichtsfeld ausser einer solchen Mitose auch die Mitose einer Bildungszelle, so ist der Unterschied sehr auffallend.

Da in neuerer Zeit Mitosen an den Leukocyten vielfach beobachtet worden sind (vergl. die Literatur bei Aschoff und Marschalkó), so stehen wir nicht an, die plumpen, etwas kleineren Mitosen in den runden, scharf abgegrenzten Zellen für die Mitosen der rundkernigen Leukocyten zu erklären.

Einmal fanden wir den Ausgang einer Mitose, d. h. zwei kleine, offenbar in amöboider Bewegung begriffene Zellkörper mit je einem Tochterstern (s. die Abb. 13).

In den Schnitten aus Flemming'scher Lösung sind die Verhältnisse nicht so klar; vor Allem fehlt uns hier die deutliche Darstellung des Zellleibs, auf die es natürlich bei der Beurtheilung dieser schwierigen Dinge wesentlich ankommt.

Es treten übrigens auch solche Mitosen auf, deren Natur wir zu bestimmen nicht in der Lage sind. Eine irreguläre Anordnung der Chromatinfäden scheint in den Granulationen nicht selten vorzukommen.

An den Capillarendothelien sind ebenfalls Mitosen beobachtet worden.

Durch den Befund von Mitosen in Leukocyten wird die Existenz der directen Theilung nicht abgeleugnet.

Die Mehrzahl der zwei- und mehrkernigen Zellen entsteht wahrscheinlich durch directe Theilung des Kerns; in der Hyperchromasie und in der Verdoppelung des Nucleolus haben wir die Vorbereitungen zu diesem Prozess zu erblicken.

Eine pluripolare Mitose haben wir nicht nachweisen können; jedoch schliesst der negative Befund bei der ziemlichen Seltenheit der Zellen mit mehreren runden Kernen ihr Vorkommen nicht aus.

Wenden wir uns nun zu der zweiten Zellform des Granulationsgewebes, den

Bildungszellen s. str.

(Fibroblasten oder Granulationszellen), so dürfen wir als sichergestellt annehmen, dass sie wenigstens zum grössten Theil von den autochthonen Bindegewebszellen geliefert werden; eine andere Frage ist es, ob die protoplasmareichen Formen der rundkernigen Leukocyten die Fähigkeit besitzen, sich in Granulationszellen umzuwandeln, eine Frage, die v. Marschalkó wieder aufgeworfen hat.

Die Kerne der Bildungszellen sind gross und blass. Die Durchschnittsgrösse beträgt 5—7 μ zu 9—10 μ. Grössere Kerne kommen ebenso wie kleinere vor; man findet solche, die den Leukocytenkern nicht übertreffen und eine mehr rundliche als längliche Form haben. Die Kernmembran und das Gerüst sind im Allgemeinen sehr zart, die Chromatinkörnchen sehr klein. Jeder Kern hat 1 oder 2—3 Nucleolen, die sich mit Eosin und nach Biondi roth färben.

In den hyperchromatischen Kernen ist die Kernmembran sehr breit, das Kerngerüst schon bei nicht ganz starker Vergrösserung zu erkennen, die Chromatinkörnchen sind grösser und zahlreicher.

Das Protoplasma der jungen Bildungszellen hat eine rundliche, ovaläre oder polygonale Form, oder es spitzt sich am Ende zu, so dass es keulen- oder spindelförmig wird. Auch können ganz zarte, sich verästelnde Ausläufer vorhanden sein, die den Pseudopodien nicht unähnlich aussehen. Die spindelförmigen und die verästigten Zellen treten vielfach durch ihre Ausläufer in Verbindung, oder sie legen sich zu breiten Zellzügen an einander.

Mit Eosin und nach Biondi färbt sich das Protoplasma blassroth und zeigt eine sehr feinkörnige Struktur, die sich selbst bei stärkster Vergrösserung nicht weiter auflösen lässt.

In ganz grossen Zellen ist die Struktur oft mehr feinvacuolär.

An vielen einzeln liegenden und in Contact mit einander stehenden Zellen (letzteres besonders in den tieferen Theilen des Gewebes) erkennt man eine sehr zarte Streifung des Protoplasmas. In der Umgebung des Kerns bleibt dabei die körnige

oder vacuoläre Beschaffenheit oft noch sehr deutlich, während in den lang spindelig ausgezogenen, oft wellig geschwungenen Enden und in den Randtheilen die Streifung schon ausgebildet ist.

Gegen das Ende können einzelne Fäserchen isolirt hervortreten, während sich die Hauptmasse zuletzt oft wie eine Locke auflöst.

Häufig geht die Faserung scheinbar continuirlich in eine zweite ebenso beschaffene Zelle über, ohne dass man sagen könnte, wo die eine Zelle aufhört und die andere beginnt.

Sind zwei in einer Linie liegende Zellen mit ihrem Ende zu einem Band zusammengeflossen, und stellt sich dann in den Randtheilen die Faserung ein, während central die ursprüngliche Beschaffenheit des Protoplasmas bleibt, so glaubt man auf den ersten Blick ein canalisirtes Gebilde vor sich zu haben.

Nicht immer liegt die Streifung so regelmässig in einer Axe; sehr häufig geht sie in die geweihartig verzweigten Fortsätze der Zelle über, die sich mit den Ausläufern anderer Zellen verbinden.

Manche entsenden nach drei oder mehreren Richtungen breitere feinstreifige Ausläufer, wobei der Zellkörper eine dreieckige oder polygonale Gestalt besitzt.

Ein weiterer Befund besteht nun darin, dass ein Streifen aus der Faserung des Protoplasmas hervortritt und sich von der Zelle abhebt; er liegt also dann durch die Substanz, welche die Zellen einbettet, getrennt von dem jungen Fibroblasten, denn so können wir nun diese Zelle nennen. Der Streifen ist zunächst noch so zart wie das Protoplasma der Zelle selbst; nach van Gieson färbt er sich ganz blassgelb; bis er zu der derben, roth tingirten Faser wird, muss er noch Umwandlungen durchmachen, die neuerdings Reinke in seinen Zellstudien aufzuklären gesucht hat; er glaubt, dass es sich um die Aufnahme einer bestimmten Substanz handle, die den protoplasmatischen Streif zur Fibrille mache.

Da nun der grösste Theil der umfangreichen Zelle die lockige Struktur besitzt, so ist leicht verständlich, dass sich eine grosse Zahl solcher zarten Fibrillen absplittert, so lange bis schliesslich der Kern nur noch von einer geringen Menge körnigen Protoplasmas umgeben ist.

Indem eine solche Zelle nur selten isolirt liegt, so kann man von den nicht gerade dem Kern oder dem Protoplasma anliegenden Fasern nicht sagen, ob sie dieser oder der benachbarten Zelle entstammen. Auch ist zu berücksichtigen, dass wir in unseren Präparaten immer nur eine sehr feine Schicht vor uns haben, und dass, wenn die Zahl der zwischen zwei Fibroblasten liegenden Fibrillen zu gross erscheint, wir in dem nächsten Schnitt vielleicht eine dritte und eine vierte Zelle antreffen würden, die einen Theil der Fasern producirt hat.

Die Kerne des in den tieferen Schichten schon ausgebildeten jungen Bindegewebes sind ziemlich kräftig tingirt, chromatinreich, doch kann man immer noch den typischen Bau des Bindegewebskerns daran erkennen. Seine Grösse beträgt 2,5—4 zu 10—14 μ. Die Breite hat also erheblich abgenommen; in den Zellen, die noch in der Entwickelung der Fibrillen begriffen sind, ist die allmähliche Reduction der Breite des Kerns deutlich zu verfolgen.

Im ganzen Granulationsgewebe verstreut, hauptsächlich angehäuft unter der Auflagerung, zum Theil in dieser selbst, kommen eigenthümliche, oft gruppenweis zusammenliegende, mehr oder weniger umfangreiche Zellen vor von ovalärer bis runder Form, die eine Grösse von 30 μ erreichen können. Der Kern ist gross (5 bis 7 zu 10 bis 12 μ) und blass, enthält ein äusserst feines Korngerüst, sehr kleine Chromatinkörnchen und 2 oder mehrere mit Eosin oft deutlich roth gefärbte Nucleolen. In manchen Zellen ist der Kern hyperchromatisch oder auch geschrumpft. Der Zellleib hat sehr oft feinere und breitere Vorsprünge und Einbuchtungen und macht den Eindruck einer amöboiden Bewegung; seine Struktur ist meistens fein vacuolär, häufig ist er von grossen Vacuolen durchsetzt, in denen man sehr oft die Reste von Einschlüssen oder noch ziemlich deutliche Leukocyten auffindet. Diese Zellen besitzen oft zwei Kerne, selten eine grösse Zahl.

Da diese Zellen vollkommen frei und scharf begrenzt zwischen den anderen Zellen liegen, so kann man sie mit den Leukocyten mit grossem runden Kern verwechseln, mit denen sie durch Hyperchromasie des Kerns eine täuschende Aehnlichkeit bekommen können.

Ein Theil dieser Zellen stammt wohl vom Gefässendothel. Wir verweisen auf die im Eingang angeführten Beobachtungen, wonach sich Zellen vom Capillarendothel ablösen und in's umgebende Gewebe begeben können. In der That trifft man dicht an den jungen Capillaren solche Zellen oft zu mehreren an, so dass man den Eindruck erhält, dass sie sich von hier aus in fernere Theile der Granulationen begeben.

Dass aber alle diese amöboiden Zellen endothelialer Herkunft sind, ist sehr unwahrscheinlich, da wir ja auch von den Granulationszellen wissen, dass sie activer Bewegung fähig sind; auch findet man vielfach Gruppen von spindelförmigen Granulationszellen, von denen die eine oder die andere sich abrundet und amöboide Gestalt annimmt.

Ueber das weitere Schicksal jener Zellen, besonders ihre Betheiligung an der Fibrillenbildung, haben uns diese Präparate keinen Aufschluss gegeben.

Nach der Beschreibung der Bildungszellen kommen wir jetzt zu der Frage, ob es möglich ist, die Unterscheidung dieser Zellen von den rundkernigen Elementen durchzuführen.

Der Kern nimmt in vielen rundkernigen Zellen im Granulationsgewebe an Grösse etwas zu, seine Struktur tritt dabei meist sehr schön in die Erscheinung.

Das Chromatin kann sich in erstaunlicher Weise vermehren, so dass die Chromatinklumpen sehr massig werden, und das Kerngerüst kräftig hervortritt. In anderen Fällen wird das Chromatin nicht so sehr oder auch wohl gar nicht vermehrt; dann wird der Kern blasser, relativ chromatinarm, die einzelnen Klumpen sind spärlicher und kleiner, das Kerngerüst ist sehr weitmaschig angeordnet.

Das Protoplasma nimmt in vielen dieser Zellen an Umfang zu und kann sich halbmondförmig um den Kern anordnen, wobei sich die peripherischen Theile mit Methylenblau besonders stark färben (Plasmazellen).

In einzelnen Zellen erreicht der Kern eine Grösse, die den mittelgrossen Kernen der Granulationszellen gleichkommt.

Diese ganz grossen „Leukocytenkerne“ haben fast immer eine ovaläre Gestalt. Sie sind im Ganzen viel blasser als die kleinen Kerne der sog. Lymphocyten, das Kerngerüst ist weitmaschig, das Chromatin liegt nur zum kleineren Theil an der Kernmembran und verbindet sich mit den central gelegenen Massen, die nach der Biondi'schen Färbung zum Theil als ächte Nucleolen aufzufassen sind.

Das Protoplasma um diese ganz grossen Kerne ist relativ spärlich, wenn es auch der absoluten Menge nach hinter demjenigen der Plasmazellen nicht zurückzustehen scheint. Niemals zeigt es eine Streifung, wie sie dem Zellleib der Fibroblasten zukommt.

Die blassen Kerne der Bildungszellen lassen sich von den grossen Leukocytenkernen leicht unterscheiden; sobald sich aber ihr Chromatin vermehrt, die Kernmembran etwas dicker, das Kerngerüst hyperchromatisch wird, und die Chromatinkörnchen sich vergrössern und vermehren, kann allerdings die Diagnose schwierig oder unmöglich werden.

Da in den jungen Bildungszellen der Zellkörper oft klein ist und ganz frei liegt, so giebt uns auch die Beschaffenheit des Protoplasmas keine sichere Auskunft. Gerade für die frei liegenden Formen der endothelialen und der Granulationszellen ist die Unterscheidung oft schwierig, ja unmöglich.

Bei einiger Uebung werden aber die zweifelhaften Fälle immer seltener, namentlich wenn man sich beständig des Vergleichs mit den Zellen in den perivasculären Infiltraten bedient.

In den Granulationen, die in dünner Lage der incidirten Musculatur aufliegen, treten in grosser Zahl eigenartige vielkernige Zellen auf, die eine besondere Erwähnung verdienen, weil sie ihrem Aussehen nach leicht mit vielkernigen Plasmazellen verwechselt werden könnten.

Die Kerne haben ein etwas intensiver gefärbtes Netzwerk und grössere Chromatinkörnchen, als die der Bindegewebszellen; nach Biondi färben sie sich blaugrün.

Der Zellleib ist verhältnissmässig klein; er umgiebt die meist dichtgedrängten Kerne als schmaler Saum. Offenbar liegen hier dieselben Elemente vor, welche bei der Muskelregeneration beobachtet werden.

Eine geringe Wanderungsfähigkeit wird man diesen Zellen wohl zuschreiben müssen, da man sie auch ausserhalb der Reste der Musculatur, in der Granulationsschicht und in der Auflagerung selbst vorfindet; indessen kann sie nicht bedeutend sein, weil das Gebiet ihrer Ausbreitung sich nur auf die nächste Nachbarschaft der Musculatur erstreckt.

Die Auflagerung an der Oberfläche der Granulationen besteht aus Fibrin, das sich in der Tiefe aus dickeren Strängen, gegen die Oberfläche hin aus sehr feinen Fädchen aufbaut.

Bei starker Vergrösserung kommen grosse Mengen von Staphylokokken und besonders Streptokokken zum Vorschein, die zum Theil deutlich in Zellen eingeschlossen sind.

In dem Maschenwerk sind folgende Zellen vorhanden.

1. Leukocyten mit gelapptem Kern, der sich — ein Zeichen des Absterbens — sehr intensiv diffus färbt (Pyknose).

2. Leukocyten mit rundem Kern, nur zum Theil gut erhalten, meistens pyknotisch.

3. Bindegewebszellen, ebenfalls nur zum Theil erhalten. Bei diesen und den rundkernigen Leukocyten beobachtet man Nekrotisirungsvorgänge,

indem der Kern entweder diffus gefärbt wird unter Verlust seiner Struktur, sowie Sprossungen (Abschnürungen), indem sich der Kern in eine Anzahl gleicher oder verschieden grosser Stücke theilt. Die Produkte dieser Zerstückelung sind von den Kernen der unter 1. angeführten farblosen Blutkörperchen nicht immer zu unterscheiden.

4. Bildungszellen von amöboidem Aussehen.

5. Vielkernige Muskelzellen. Die oberflächlichen Schichten scheinen der Nekrose anheimzufallen, indem sich hier die Zellkerne in der beschriebenen Weise verhalten, während das Fibrin, welches bei der Weigert'schen Methode in den tieferen Schichten eine schöne blaue Färbung annimmt, einen graugelblichen Ton erhält.

II. Zum Vergleich mit diesen jungen Granulationen wurden etwas ältere untersucht, in denen die Neubildung der Gefässe und des Bindegewebes schon weit fortgeschritten ist. Es handelt sich um eine 24 Tage alte Frostgangrän der gesammten Zehen.

Die nekrotischen Zehen sind durch eine tiefe Rinne von dem Wall üppiger Granulationen geschieden, welcher die erhalten gebliebenen Theile des Fusses umsäumt. In der Tiefe besteht jedoch der Zusammenhang durch die Sehnen und die Knochen noch fort.

Lebensfrische geeignete Stücke von dem Granulationswall wurden in Sublimat und Flemming'scher Lösung fixirt, und nach Einbettung in Celloidin und in Paraffin geschnitten. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson, mit Methylenblau und mit Saffranin.

In einem grossen Schnitt, der von der Demarcationslinie stammt, erkennt man mit blossem Auge an ihrem zarten Aussehen und der senkrecht zur Oberfläche gerichteten Faserung die Granulationsschicht, die gegen die nekrotischen Theile an Mächtigkeit zunimmt (bis zu 4 mm).

Das Gewebe, welches den Granulationen als Unterlage dient, ist ein derbes Bindegewebe, dessen Faserung parallel der Oberfläche, also senkrecht zu der Streifung der Granulationen verläuft. Mit der Lupe werden hierin viele Blutgefässe, quergestreifte Muskelfasern und Fettläppchen sichtbar. Die tiefste Schicht der entzündlichen Neubildung erscheint etwas dunkler, was auf einer Infiltration mit Rundzellen beruht.

Ueber die Oberfläche schiebt sich von der erhaltenen Haut aus Epidermis; im Uebrigen ist sie von einer ungleich mächtigen Auflagerung bedeckt, die noch eine Strecke weit über die neugebildete Epidermis hinwegzieht.

Bei starker Vergrösserung zeigt die Auflagerung dieselbe Beschaffenheit, wie in den früheren Präparaten. An wenigen Stellen, wo sie fehlt, sind die Kerne der oberflächlichen Zellen zum Theil blass und diffus gefärbt.

Die Grundsubstanz des Gewebes ist an den weniger zellreichen Partien sehr gut zu sehen; sie besteht aus einer schwach röthlich gefärbten, von äusserst feinen Körnchen und Fädchen durchsetzten Masse, in welche die Zellen eingebettet sind.

Die Gefässe sind zum grossen Theil schon recht dickwandig. Die

Endothelzellenlage ist oft sehr schön zu erkennen, wenn sie von den übrigen Schichten der Gefässwand durch das Dazwischentreten von farblosen Blutkörperchen abgedrängt ist.

Die oben beschriebene Wucherung des Endothels ist an einzelnen oberflächlichen Abschnitten der Capillaren noch zu beobachten.

Die Bindegewebsneubildung ist auch in den höheren Schichten in gutem Gang, wir haben ein sehr zellenreiches Gewebe vor uns, dessen meistens noch grosse Kerne von wenig Protoplasma umgeben und durch breite Fibrillenmassen getrennt sind.

Die Gefässe enthalten sehr viele farblose Blutkörperchen; die oberflächlichen mit wenigen Ausnahmen gelapptkernige, die tiefen auch zahlreiche rundkernige.

Der in den früheren Präparaten bemerkte Unterschied in der Auswanderung beider Formen ist hier geradezu frappant.

In den oberen Partien sieht man in den Wandschichten der Capillaren und Venen die gelapptkernigen Leukocyten; die grossen Infiltrate um diese Gefässe setzen sich fast nur aus diesen Zellen zusammen. Gegen die Wundfläche hin bilden sie eine an Stärke zunehmende Infiltration.

In den tieferen Schichten finden wir fast nur rundkernige Leukocyten um die Gefässe. Hier bilden sie bisweilen enorm umfangreiche Infiltrate, die bei schwacher Vergrösserung das ganze Gesichtsfeld wie eine dunkle Wolke einnehmen.

In diesen Infiltraten treffen wir in der grössten Mannichfaltigkeit alle die verschiedenen Formen; die kleinen, noch unveränderten unmittelbar um die Gefässe, dann die Zellen mit etwas vergrössertem Kern und reichlichem Protoplasma; die ganz grossen Formen, von denen eine in Fig. 8 abgebildet ist.

In diesen Zellen ist niemals, auch wenn sie ausserhalb der Infiltrate frei zwischen den jungen Bindegewebszellen lagen, eine Streifung oder eine weitere Zunahme des Protoplasmas constatirt worden. Der Unterschied von den Bildungszellen ist deutlich genug. Die Membran des Fibroblastenkerns ist zart, nur vereinzelte membranständige Chromatinkörnchen sind vorhanden, die sich durch sehr feine, zum Theil nur bei genauester Untersuchung sichtbar werdende Fädchen mit den central gelegenen grösseren Klumpen verbinden.

Der Zellleib nimmt bei einem Theil der Rundzellen mit mittelgrossem Kern bedeutend zu, wobei der Kern an die Peripherie zu liegen kommt. Das Protoplasma ist nach Biondi gleichmässig gefärbt; in der Hämatoxylin-Eosinfärbung wird bisweilen eine hellere Zone um den Kern sichtbar, während sich die Peripherie schmutzig-violett färbt. Die so beschaffenen Zellen liegen meistens gruppenweis zusammen, wie man am

besten bei schwächerer Vergrösserung sieht. In den mit Methylenblau behandelten Schnitten erweisen sie sich als „Plasmazellen“; sie haben die typische Beschaffenheit des Protoplasmas, welches wie ein breiter Halbmond den Kern umgiebt und sich gegen die Peripherie sehr dunkel färbt, wo es oft eine klumpige bis schollige Anordnung hat. Die Peripherie ist niemals gleichmässig rundlich, sondern vielfach gezackt und ausgebuchtet (vergl. die Abbild.).

Doch haben nicht alle diese Zellen das gleiche Protoplasma, in manchen ist es ganz schmal, in anderen ist die helle Zone nicht vorhanden.

In manchen Zellen, deren Protoplasma als schmaler Saum um den Kern liegt, lässt sich eine Zunahme der Tinctionsfähigkeit durch das Auftreten einer Unzahl dunkelblauer Körnchen nachweisen.

Die Identität der Plasmazellen mit rundkernigen Leukocyten konnte nun dadurch direct bewiesen werden, dass der Färbung mit Methylenblau die Hämatoxylinfärbung vorausgeschickt wurde. Durch diese combinirte Methode liess sich gleichzeitig die charakteristische Beschaffenheit des Leukocytenkerns und das typische Aussehen des Protoplasmas beobachten.

Auch zweikernige Leukocyten besitzen sehr häufig die für die Plasmazellen eigenthümliche Beschaffenheit des Protoplasmas.

Sehr zahlreich sind die Leukocyten mit mehreren runden Kernen. Vierkernige wurden sehr viel häufiger beobachtet, als in den vorigen Präparaten. Die Kerne sind in der charakteristischen Weise vertheilt, indem sie die vier Winkel des Zellkörpers einnehmen oder zu zweien dicht beisammen liegen, oft so, dass jedesmal der eine von ihnen kleiner und chromatinreicher ist als der andere. Im Allgemeinen haben diese Leukocyten mittelgrosse oder ganz grosse chromatinreiche Kerne.

Der Zellleib ist oft lang gestreckt, ähnlich dem der spindelförmigen Zellen; er kann eine amöboide Gestalt haben, die Kerne liegen dann ganz regellos, als ob die Zelle in selbständiger Bewegung begriffen wäre.

Die Granulationszellen.

Die Zellen, die eine mächtige Lage um die Blutgefässe gebildet haben, schreiten ebenfalls zur Faserbildung, so dass diejenigen Gefässe, bei denen

nicht das Lumen, sondern die Hülle längs getroffen ist, als gleichmässig breite Bindegewebszüge imponiren; in dem nächsten Schnitt der Serie trifft man dann das Lumen selbst.

Der Verlauf der neugebildeten Fibrillen lässt sich am besten in den van Gieson'schen Präparaten bei schwacher Vergrösserung beobachten. Hier sieht man aus der Tiefe senkrecht zur Oberfläche die sattroth bis rothgelb gefärbten Faserzüge emporsteigen, zwischen denen schwächer gefärbte ähnlich gerichtete weniger deutlich sind, während andere eine quere Richtung haben. Die letzteren häufen sich etwas in den oberflächlichen Theilen an.

Die verschiedenen Stadien der Fibrillenbildung aus dem Protoplasma der Fibroblasten können in diesen etwas älteren Granulationen ausgezeichnet studirt werden. Da an manchen Stellen die Granulationszellen ganz vereinzelt vorkommen, so kann man sich hier überzeugen, dass die Fibrillen einzig und allein von diesen Zellen durch Lostrennung vom Zellkörper geliefert werden.

Amöboide Zellen, die wir als Abkömmlinge des Endothels und als junge Granulationszellen schon früher kennen gelernt haben, sind in diesen Präparaten nicht so häufig, wie in den vorhergehenden. Doch findet sich in jedem Schnitt eine Stelle, wo mehrere beisammen liegen. Entschieden am häufigsten kommen sie auch hier in den obersten Partien der Granulationen vor.

Nach Behandlung mit Flemming'scher Lösung ist ein Theil dieser Zellen durch eine Schwarzfärbung charakterisirt, welche sie schon bei schwacher Vergrösserung hervorhebt. Bei starker Vergrösserung löst sich die schwarze Masse in lauter kleinere und grössere Tropfen auf, offenbar Fetttropfen, und in dem von Fett freien Protoplasma kann man noch Trümmer der aufgenommenen Zellen (glänzende Körnchen) constatiren.

Sehr interessant sind die Befunde von solchen Resten, z. B. noch deutlich erkennbaren, aber augenscheinlich schon theilweise umgeänderten gelapptkernigen Leukocyten in Granulationszellen, welche schon die zarte Streifung ihres Zellleibs darbieten. Daraus ist zu schliessen, dass die „Phagocyten" nicht untergehen, sondern sich wie andere Bildungszellen an der Genese des Bindegewebes betheiligen können.

Ein Theil der freiliegenden Zellen besitzt zwei oder mehr Kerne; in einzelnen Präparaten treten sogar vorwiegend zweikernige Zellen auf. Von diesen lassen sich durch Zunahme der Kernzahl und des Zellleibs alle Uebergänge zu Riesenzellen nachweisen, die in manchen Schnitten in mehreren Exemplaren gefunden wurden.

Die Kerne sind in diesen mehrkernigen Zellen sehr oft etwas geschrumpft, in den Riesenzellen ausserdem zum Theil hyperchromatisch. Die wohlerhaltenen Kerne gleichen den Kernen der Fibroblasten. Liegt eine solche mehrkernige Zelle dicht an einem Gefäss, so ist oft eine auffallende Uebereinstimmung ihrer Kerne mit denjenigen der Endothelzellen vorhanden.

Ob wir für einen Theil der vielkernigen Zellen, ebenso wie die einkernigen, einen endothelialen Ursprung annehmen dürfen, liesse sich durch

den Befund eines directen Zusammenhangs mit einer Capillare feststellen, was uns aber nicht gelungen ist (vergl. Brosch).

Wundgranulationen vom Hund.

Härtung in Alkohol, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und mit Methylenblau.

Um Wiederholungen zu vermeiden, heben wir nur das Wichtigste im mikroskopischen Befund hervor.

Die Elemente, welche das Granulationsgewebe aufbauen, liegen sehr dicht gedrängt.

Die farblosen Blutkörperchen sind reichlich vorhanden; ihre beiden Formen sind durchschnittlich kleiner als in den menschlichen Granulationen. Die gelapptkernigen haben eine Kerngrösse von 3,6—6,3 μ (durchschnittlich 5 μ), die rundkernigen 3,6—4,5 μ. In dem sonst hyalinen Zellleib der rundkernigen, noch innerhalb der Gefässe liegenden, kommen bisweilen durch Methylenblau dunkelgefärbte, sehr kleine Körnchen vor.

Die gelapptkernigen sind an vielen Stellen in kleinen Heerden angehäuft; unter ihnen finden sich auch rundkernige Exemplare, deren Kern bei genauer Untersuchung kleine Einschnürungen oder eine Lappung erkennen lässt.

In der perivasculären Infiltration treten typische Plasmazellen auf.

Merkwürdigerweise färbt sich das Protoplasma sehr vieler Granulationszellen mit Methylenblau in einer ganz ähnlichen Weise intensiv blau, wie in den Plasmazellen, und da der Kern bei dieser Methode nicht sicher dargestellt wird, sondern vielfach von seiner ganzen Struktur sowohl im Leukocytenkern wie im Kern der Granulationszelle nur ein oder mehrere blaue Klumpen zu sehen sind, so ist eine Grenze zwischen beiden Zellenarten nicht zu ziehen, wohlbemerkt aber nur bei der Methylenblaufärbung, während uns die Hämatoxylinfärbung die Unterscheidung der verschiedenen Zellformen bis zu einer gewissen Grenze gestattet. Die Conservirung der Kerne scheint nicht so gut zu sein wie bei der Fixirung in Sublimat.

Von der Methylenblaufärbung ist noch zu erwähnen, dass sie sehr exquisit den Uebergang des körnigen und feinvacuolären Protoplasmas der Bildungszellen in die zarte fibrilläre Struktur darstellt.

An einigen Capillaren wurden solide Schösslinge beobachtet.

Granulationen vom Kaninchen (Abscessmembran).

Bei einem Kaninchen wurde 1 ccm reines Terpenthinöl unter die Rückenhaut injicirt. Nach einigen Tagen konnte vom Rücken aus senkrecht zur Mittellinie des Bauches herabsteigend eine 1—1½ Finger breite Anschwellung palpirt werden.

Am Morgen des 9. Tages wurde das Thier todt aufgefunden; es wurden sogleich von verschiedenen Stellen der gegen die Umgebung überall ziem-

lich scharf begrenzten Abscessmembran, nach deren Durchschneidung sich eine trübe gelblich-weisse Masse entleerte, Stückchen für 24 Stunden in Sublimat eingelegt, dann gründlich ausgewaschen und in bekannter Weise weiterbehandelt.

Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson und mit Hämatoxylin-Eisenalaun.

Zur Orientirung dienen die van Gieson'schen Schnitte.

Die Cutis ist bis auf eine dünne Lage, unter welcher der hellgelb gefärbte Hautmuskel liegt, abgetragen. In der Tiefe kommt die Musculatur der Bauchdecken zum Vorschein. In dem Bindegewebe zwischen beiden Muskeln befindet sich eine schmale, mit blossem Auge sehr gut sichtbare Zone, in der das Gewebe zerbröckelt und nekrotisirt ist; wir finden hier einen Detritus von Bindegewebe und Muskelzügen untermischt mit geschrumpften Kernen. Die Zone wird rings durch eine mit scharfem Contour einsetzende, in das erhaltene Gewebe allmählich übergehende, ausserordentlich kernreiche Masse abgegrenzt.

Der innere, d. h. dem zertrümmerten Gewebe zugewendete Theil der Abscessmembran besteht fast nur aus abgestorbenem Material, das durch die dichtgedrängten Massen geschrumpfter Kerne und freier Chromatinkörnchen ein sehr dunkles Aussehen erhält.

An der inneren Seite scheint der Prozess der Abbröckelung noch weiter zu gehen, man sieht oft grössere oder kleinere Schollen durch einen vollständigen oder noch unvollständigen Spalt abgetrennt. Nur ganz vereinzelt kommen hier wohlerhaltene Granulationszellen vor.

Der äussere Theil der Abscessmembran ist blasser und geht allmählich in das intacte Bindegewebe unter den Muskeln über.

In den noch sehr dunklen Theilen kommen grosse helle Stellen oder langgezogene schmale Spalten vor, in denen bei starker Vergrösserung grosse Zellen mit ovalärem, blassem Kern in wechselnder Zahl, oft in langen Reihen angeordnet, sichtbar werden. Das Protoplasma ist feinkörnig oder deutlich vacuolär, sehr oft enthält es grössere, scharf begrenzte Vacuolen, welche noch erkennbare Zellreste oder stark gefärbte Körnchen enthalten können. Manche Zellen sind von einer grossen Zahl sehr feiner Körnchen durchsetzt, andere enthalten die Einschlüsse von der noch gut erhaltenen Zelle bis zu den kleinsten gefärbten Partikelchen.

Da der Zellleib nur selten gleichmässig begrenzt, meistens ausgezackt und vorgebuchtet ist, so kann die Bewegungsfähigkeit dieser Zellen kaum bezweifelt werden; sie muss nach der in das nekrotische Gewebe weit vorgeschobenen Lage von vornherein angenommen werden.

Immer zahlreicher werden diese Zellen in der seitlichen Partie der nekrotischen Zone, die bei schwacher Vergrösserung eben dadurch blasser aussieht. Schliesslich häufen sie sich zu einer ziemlich breiten Schicht um das nekrotische Gewebe an. Die Elemente dieser Schicht stimmen genau mit den weit vorgeschobenen Zellen überein, d. h. es sind grosse Protoplasmaklumpen mit ovalärem oder mehr rundlichem Kern, und einer ver-

schiedenen Menge mehr oder weniger veränderter Einschlüsse. Mitosen kommen in diesen Zellen vereinzelt vor. Weiter nach aussen nimmt die Phagocytose ab, die Zellen werden allmählich kleiner, spindelförmig und treten zu den Fibrillen in immer engere Beziehung, denen sie endlich fast ohne sichtbaren Protoplasmasaum als nackte Kerne anliegen.

Diese Präparate bestätigen also durch den Nachweis des directen Zusammenhangs der grossen Phagocyten mit den Bindegewebszellen die durch die Untersuchungen von Bardenheuer gewonnene Anschauung, dass die grossen protoplasmareichen Zellen Granulationszellen sind.

Sie geben uns ausserdem Aufschluss über die Natur des eigenthümlichen Zellnetzes, dessen Entwickelung bis zum 7. Tag ebenfalls von Bardenheuer verfolgt worden ist, und von der wir uns durch Einsicht in die Original-Präparate auch überzeugen konnten. Am 7. Tag ist es sehr deutlich ausgebildet, die einzelnen Bälkchen sind nicht mehr so zart protoplasmatisch, wie an den vorhergehenden Tagen, sondern scharf contourirt (a. a. O. S. 415). An den Flemming'schen Präparaten gewinnt man vielfach den Eindruck, als ob es sich um Kanälchen handele, welche die Zellen verbinden. Der Zusammenhang des Netzwerks mit den neugebildeten Gefässen ist sehr deutlich; es betheiligt sich die Gefässwand, indem sie kernführende Ausläufer entsendet, welche in das Balkenwerk ausstrahlen.

In unseren Präparaten vom 8. Tag können wir die Bälkchen continuirlich durch die ganze Schicht der Granulationszellen bis in das derbere Bindegewebe hinein verfolgen. Die Kerne, die in der Regel an den Knotenpunkten des Netzes liegen, stimmen mit den Kernen der in den Maschen liegenden grossen Zellen überein.

Gegen das intacte Bindegewebe werden die Bälkchen derber und breiter und gehen schliesslich in die Fibrillenzüge über. Dieser continuirliche Zusammenhang geht aus der van Gieson'schen Färbung sehr schön hervor. Das Balkenwerk steht auch mit den jungen Capillaren der Granulationsschicht in Verbindung, und zwar sieht man an günstigen Stellen einen Ring von mehreren blassen Endothelzellen, von denen sich ein zweiter röthlich gefärbter Ring nach aussen sehr scharf abhebt, der ebenfalls Kerne enthält und nach verschiedenen Seiten in das Reticulum übergeht.

Hier und da gehen dicht an der nekrotischen Zone einzelne Bälkchen zu Grunde; sie sind in der Continuität getrennt, geschrumpft, dunkelbraun gefärbt und zu Klumpen zusammengeballt.

Aus diesem Befund geht Folgendes hervor: Ein Theil der Granulationszellen verbindet sich durch Fortsätze zu einem protoplasmatischen Maschenwerk. Von dem adventitiellen Gewebe der neugebildeten Capillaren gehen Ausläufer in das Maschenwerk über, so dass die Gefässe in den Verband desselben zu liegen kommen. Dies letztere Verhalten ist in den Flemming'schen Präparaten nicht so deutlich, indem hier das Protoplasma der verschiedenen Zellen nicht in der wünschenswerthen Weise unterschieden und abgegrenzt wird.

Die rundkernigen Leukocyten geben zu einer Verwechselung mit den ausserordentlich protoplasmareichen Granulationszellen keinen Anlass. Sie sind überdies wie auch die gelapptkernigen Formen in der stark infiltrirten nekrotischen Zone zum grössten Theil pyknotisch, nur wenige Exemplare sind gut erhalten, und diese haben einen chromatinreichen mittelgrossen Kern.

Epikrise.

In Uebereinstimmung mit Marchand, Gulland, M. Heidenhain, Saxer u. A. haben wir zwischen den verschiedenen Leukocytenformen keine scharfe morphologische Grenze gezogen. Auch nach unseren Befunden sind, um die Worte Heidenhain's zu gebrauchen, die verschiedenen Typen der Leukocyten Glieder ein und derselben Familie, und überall lassen sich die Uebergangsformen nachweisen.

In den normalen Wundgranulationen wandern die Leukocyten mit gelapptem Kern, dessen einzelne Theile durch breitere oder feinere Brücken zusammenhängen an die Oberfläche und in die Auflagerung; sie bilden das Hauptcontingent der in dem Wundsecret enthaltenen Zellen. Eine progressive Entwickelung kommt ihnen offenbar nicht zu.

In den mittleren und in den tiefen Schichten treten die rundkernigen Zellen in grossen Mengen auf.

Bei Thiersch finden wir in den Wundgranulationen eine oberflächliche pyogene und eine tiefere, die Hauptmasse der Bildungszellen enthaltende plasmatische Schicht unterschieden.

Die rundkernigen Leukocyten finden sich also vorzugsweise in dieser plasmatischen Schicht, wo sie nun eine ganze Reihe von Veränderungen durchmachen, die wir schon ausführlich beschrieben haben, und die bei den verschiedenen Fixationsmethoden in gleicher Weise beobachtet werden[1]).

Dass wir die Plasmazellen mit v. Marschalkó als zur Gruppe der Leukocyten gehörig definiren müssen, geht aus ihrem Verhalten bei der Doppelfärbung mit Hämatoxylin und Methylenblau hervor.

Wir haben dagegen mit der Unna'schen Reaction in den mit Alkohol behandelten Granulationen vom Hund, wo die

[1]) Wir haben sie auch in pericarditischen Auflagerungen, die in Formol fixirt waren, vorgefunden.

jungen Bildungszellen zum grossen Theil sich sehr dunkelblau tingiren, keine scharfe Unterscheidung der Plasmazellen und der Granulationszellen machen können.

Die Plasmazellen entstehen wahrscheinlich durch eine progressive Entwickelung aus den kleinen rundkernigen Leukocyten[1]).

Wir kommen nun zu der wichtigen Frage nach der Bedeutung dieser wohl charakterisirten, sehr auffallenden Zellen.

Wie erwähnt, wirft v. Marschalkó die Frage auf, ob sie sich direct in Bindegewebszellen umwandeln und weist zugleich darauf hin, dass die Anzahl der aufzufindenden Mitosen der Bildungszellen in gar keinem Verhältniss zu der Massenhaftigkeit der neu auftretenden jungen Bindegewebszellen steht. Dies Missverhältniss ist schon von anderer Seite aus dem raschen Ablauf der Mitosen erklärt worden. In nicht ganz frisch fixirten Präparaten finden sich die Mitosen nur äusserst spärlich, in den direct vom Lebenden eingelegten Granulationen aber sehr zahlreich, auch diese Erscheinung beruht wohl im Wesentlichen darauf, dass die Mitosen schnell ablaufen.

Ob sich nun die rundkernigen Leukocyten, speciell die Plasmazellen, in Granulationszellen umwandeln, könnte durch die Beobachtung lebender Zellen am sichersten entschieden werden, und zwar entweder durch längere mikroskopische Beobachtung von jungem Grauulationsgewebe oder dadurch, dass lebende Leukocyten in einen vollständig abgeschlossenen Raum gebracht und nach einiger Zeit auf eine etwa eingetretene Weiterentwickelung untersucht würden.

Der letztere Weg, der neuerdings von Zahn betreten wurde, hat zu einem völlig negativen Resultat geführt.

Die mikroskopische Beobachtung lebender Granulationen würde schon allein aus dem Grund kein einwandfreies Ergebniss haben, weil wir durch den Verzicht auf die Färbung und die feinste Untersuchung der Kerne die grossen Leukocyten und

[1]) Ob diese Zellen nur von den aus den Gefässen ausgewanderten, oder zum Theil auch aus den leukocytären Wanderzellen im Gewebe stammen, welche nach den Untersuchungen Saxer's eine Quelle der Leukocytenbildung ausserhalb der blutbildenden Organe darstellen, muss hier dahingestellt bleiben.

die jungen Bildungszellen, auf deren Unterscheidung es hauptsächlich ankommt, gar nicht auseinanderhalten könnten.

Fassen wir in unseren Präparaten die Leukocyten mit grossem runden oder ovalären Kern in's Auge, so haben wir feststellen können, dass sie sich von den Granulationszellen mit grossem blassen Kern im Ganzen wohl unterscheiden lassen. Das Unvermögen, die Zellen durchweg auseinander zu halten, entsteht dadurch, dass protoplasmaarme hyperchromatische Bildungszellen vorkommen, die sich wie die Leukocyten frei im Gewebe bewegen.

Es giebt demnach eine Anzahl von Zellen, deren Natur uns (auch nach der Biondi'schen Farbenreaction) ungewiss bleibt.

Ob wir nun diese Zellen als „Uebergangsformen" auffassen dürfen, erscheint uns sehr zweifelhaft.

Je genauer man nehmlich die verschiedenen Zellarten des Granulationsgewebes untersucht, je mehr gewinnt man den Eindruck, dass diese Formen zweifelhaft sind, weil unsere Hülfsmittel nicht ausreichen, dass aber dieser mangelhaften Unterscheidung einer gewissen Anzahl von Zellen ein thatsächlicher Uebergang der Leukocyten in Granulationszellen nicht zu Grunde liegt.

Diese Anschauung ist uns mehr und mehr befestigt worden, als sich für die progressive Entwickelung der einwandernden Zellen, die auch von Arnold entschieden vertreten wird, eine andere Erklärung auffinden liess.

Wir haben zu beweisen gesucht, dass sich ein grosser Theil der kleinen einkernigen Leukocyten in „Plasmazellen" umwandelt.

Offenbar beruht die starke Attraction des Methylenblaus auf einer besonderen Beschaffenheit des Protoplasmas, und zwar könnte zunächst eine Verdichtung in den peripherischen Theilen vorliegen. Das ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da bei der Biondi'schen Färbung, die sich nach den Untersuchungen Heidenhain's vorzüglich für das Studium der Protoplasmastruktur eignet, nicht die Spur einer solchen Verdichtung zu finden ist.

Am plausibelsten erscheint uns das Vorhandensein einer Substanz, die seltener in dem ganzen Protoplasma gleichmässig vertheilt ist, in der Regel aber in den peripherischen Theilen sich stärker anhäuft, und die im Zellleib liegend das Methylenblau so kräftig anzieht.

Die Plasmazellen, d. h. also ein grosser Theil der eingewanderten rundkernigen Leukocyten, hätten demnach die Aufgabe, eine gewisse Substanz, über deren Wesen wir höchstens Vermuthungen anstellen könnten, zu transportiren. Und zwar könnten sie den wuchernden Bildungszellen einen Stoff für ihre Ernährung zuführen, oder sie räumen eine Substanz, indem sie mit ihr beladen, sich in die Lymphbahnen begeben, aus dem Gewebe hinweg.

Aus einer derartigen Function würde sich das Vorkommen einzelner rundkerniger Leukocyten und typischer Plasmazellen zwischen den jungen Fibroblasten und den Bündeln des neugebildeten Bindegewebes in genügender Weise erklären.

Wir neigen mehr der zweiten Möglichkeit zu, nach welcher eine Substanz aus dem Gewebe forttransportirt wird; dafür würden zunächst Analogien in dem vielfach beobachteten Transport von kleinen Fremdkörpern, z. B. Farbpartikelchen durch Leukocyten vorhanden sein. Da die Menge der Substanz in den Zellen im Allgemeinen zunimmt, je weiter sie sich von den Gefässen entfernen, so müsste nach der ersten Möglichkeit die Substanz in der Umgebung der Gefässe von den Plasmazellen aufgenommen und zu den Granulationszellen getragen werden. Wenn sie aber im perivasculären Gewebe vorhanden ist, so ist nicht einzusehen, warum sie nicht im ganzen Gewebe durch den Strom ernährender Flüssigkeit, der hier circulirt, vertheilt werden sollte, warum dazu die Thätigkeit von eingewanderten Zellen in Anspruch genommen werden müsste.

In einzelnen rundkernigen Leukocyten waren wir einer Ansammlung feiner dunkelblauer Körnchen in dem schmalen Protoplasmasaum begegnet; vielleicht dürfen wir diese Erscheinung als beginnende Aufnahme von Substanz in die Zelle ansehen. Wird die Substanz von aussen aufgenommen, so ist es erklärlich, dass sie sich zunächst und am stärksten in den peripherischen Theilen anhäuft. Ist sie in dem Protoplasma gleichmässig vertheilt, so würde dies ein zweites Stadium der Aufnahme darstellen.

Welche Bedeutung hat aber die hochgradige Vergrösserung der Leukocytenkerne?

Als Vorbereitung zur Mitose ist sie nicht aufzufassen; denn die Mitose wird durch eine Vermehrung der chromatischen Substanz eingeleitet, die in den grossen Kernen in der Regel nur in geringem Grade beobachtet wird; das früher erwähnte Vorkommen von Mitosen neben Leukocyten mit mittelgrossem sehr hyperchromatischem Kern spricht entschieden dafür, dass eben die mittelgrossen Kerne sich mitotisch vermehren (die umfangreiche Literatur s. bei Aschoff und v. Marschalkó).

Wahrscheinlich ist die Vergrösserung des Kerns als Vorstufe zur directen Theilung zu deuten.

Im Granulationsgewebe vermehren sich die rundkernigen Leukocyten durch Mitose und directe Theilung.

Folgt der Kerntheilung nicht die Protoplasmatheilung, so entstehen die Leukocyten mit mehreren Kernen, die deshalb eine besondere Beachtung verdienen, weil sie zu Verwechselungen mit mehrkernigen Granulationszellen führen können, von denen sie sich allerdings meistens erheblich unterscheiden. Der Zellleib erreicht unter Umständen eine beträchtliche Grösse; in vielen Fällen giebt das Protoplasma die Plasmazellenfärbung. Die Kerne sind oft sehr verschieden gross und verschieden chromatinreich. In Fig. 9 ist ein Leukocyt abgebildet, der allenfalls mit einer zweikernigen Bildungszelle verwechselt werden könnte. Die Leukocyten mit mehreren Kernen (bis zu sechs) kommen in den Infiltraten und verstreut im Gewebe vor.

Ausser den Leukocyten giebt es im Granulationsgewebe noch andere frei bewegliche Zellen, amöboide Bildungszellen, die zum Theil Granulationszellen sind, zum Theil von der Gefässwand abstammen.

Die frei beweglichen Granulationszellen können wieder spindelförmige Gestalt annehmen und sich an der Fibrillenbildung betheiligen, auch wenn sie noch deutlich als Zellen erkennbare Einschlüsse enthalten.

Ob die endothelialen amöboiden Zellen weiterhin zu Fibroblasten werden, ist durch die Beobachtung nicht abzulehnen, indem die Unterscheidbarkeit von Endothelzellen und Granulationszellen sehr bald aufhört; aber dennoch ist eine solche Umwandlung sehr unwahrscheinlich.

Die collagene Substanz bildet sich nach unseren Prä-

paraten direct aus dem Protoplasma der Fibroblasten. Die Entstehung von Fibrillen aus der Grundsubstanz anzunehmen, haben wir keine Ursache.

Die sog. Phagocytose hat in den normalen Wundgranulationen eine geringe Ausbreitung. Ihre Aufgabe ist, abgestorbene Zellen, hauptsächlich Leukocyten mit gelapptem Kern, zu beseitigen. In den normalen Granulationen haben wir nur einzelne Leukocyten gefunden, die anscheinend Einschlüsse enthielten (Fig. 4). Dass die mit Trümmern beladenen Granulationszellen lebensfähig bleiben, beweist der Befund von zartgestreiften Fibroblasten, die in dem indifferenten Theil des Protoplasmas noch deutlich erkennbare Einschlüsse enthalten.

Ein durch besondere Verhältnisse modificirtes Granulationsgewebe tritt auf in der Abscessmembran und bei der Einheilung von Fremdkörpern.

Die Abscessmembran erhält ihr eigenthümliches Gepräge durch die mit den adventitiellen Zellen der jungen Capillaren in Verbindung stehenden Zellnetze, in deren Maschen die sehr grossen Granulationszellen liegen.

Während in den normalen Wundgranulationen die Mengen von gelapptkernigen Leukocyten, die ja, wie wir gesehen haben, hauptsächlich in die oberflächlichen Schichten und in die Auflagerung wandern und hier absterben, mit dem Wundsecret zum grössten Theil abfliessen können, so ist das bei der Abscessmembran nicht möglich; sie liegen hier, wie die Gewebstrümmer, der Heilung im Wege und müssen vorerst durch die Granulationszellen beseitigt werden. Diese Function der Granulationszellen in solchem Umfang ist demnach durch die besonderen Verhältnisse bedingt; wir können daher in der Phagocytose einen gewissermaassen von der Natur vorgesehenen Ernährungsvorgang nicht erblicken, wie das Nikiforoff für die normalen Wundgranulationen ganz allgemein gethan hat. Vielleicht erklärt sich aus der Methode, durch welche das zur Untersuchung dienende Granulationsgewebe gewonnen wurde, nehmlich die subcutane Einführung von Drainröhren, wobei der Abfluss der Wundsecrete ausgeschlossen ist, die grosse Ausdehnung der Phagocytose, die Nikiforoff beobachtet hat.

Bei der Einheilung schwer resorbirbarer Fremd-

körper (Schwammstückchen) erhält das Granulationsgewebe ein besonderes Aussehen durch das Auftreten von Riesenzellen, eine Erscheinung, die auf die Wirkung des Fremdkörpers zurückzuführen ist, während dasselbe im Uebrigen mit den normalen Wundgranulationen auch hinsichtlich der geringen Verbreitung der Phagocytose übereinstimmt.

Tuberculöse Granulationen.

Es schien wünschenswerth, im Vergleich mit den normalen Granulationen das Verhalten der Plasmazellen in den tuberculösen Granulationen, besonders im Tuberkel selbst festzustellen.

Dazu war vorerst eine genauere Untersuchung der Struktur des Tuberkels, der Anordnung der Zellen im Reticulum erforderlich, über welche hier nur kurz berichtet werden soll.

Das Reticulum wurde zuerst von Rindfleisch (1862) für die Knötchen in der Adventitia der Hirngefässe beschrieben, und seine Aehnlichkeit mit dem Lymphdrüsenreticulum festgestellt.

Eine genauere Darstellung erfuhr es durch Schüppel und durch Wagner.

Nach Schüppel liegt die Hauptmasse der Zellen, nehmlich „die epitheloiden und die lymphkörperartigen Rundzellen" in den Maschenräumen des Reticulums, an dessen Knotenpunkten sich Kerne befinden. Wagner dagegen lässt die Granulationszellen selbst durch ihre protoplasmatischen Fortsätze das Maschenwerk bilden, und in den Maschen die kleinen Rundzellen sich aufhalten; auch erwähnt er von aussen eintretende Fasern, die das Reticulum constituiren helfen.

Durch die ausgezeichneten experimentellen Untersuchungen Baumgarten's an den verschiedensten Geweben wurde nachgewiesen, dass der Tuberkel durch Wucherung der fixen Zellkörper (in der Iris Endothel- und Bindegewebszellen) entsteht, und dass die Leukocyten erst dann einwandern, wenn das Knötchen ringsherum scharf abgegrenzt ist. Das Reticulum besteht aus den rareficirten zurückgebliebenen Bindegewebsfibrillen der Iris, die „epitheloiden Zellen" (Granulationszellen) sind nicht verästigt.

Während trotz diesen ganz einwandfreien Beweisen namentlich französische Autoren an der Entstehung der „epitheloiden Zellen" aus den Leukocyten festhalten, ist neuerdings von Kockel experimentell der sichere Nachweis geliefert worden, dass die Zellen der Lebertuberkel von Endothel- und Bindegewebselementen abstammen. Die in allen Arbeiten hervorgehobene Gefässlosigkeit der Knötchen erklärt er dadurch, dass die wuchernden Gefässendothelien zu „epitheloiden" Zellen werden und deshalb

keine Capillaren neu bilden können. Das Reticulum des Lebertuberkels hält Kockel für ein Kunstprodukt.

Nach den Untersuchungen von Schmaus und Albrecht ist das Reticulum kein Kunstprodukt, sondern es setzt sich aus Fasern zusammen, die den Zellen sich anlegend nicht als protoplasmatische Fortsätze derselben anzusehen sind. Bei der genauen Untersuchung der Kerne fanden sie in kleinen Zellkörpern Kerne, die mit den hyperchromatischen Kernen der epitheloiden Zellen grosse Aehnlichkeit haben, aber alle Uebergänge zu den kleinen runden Kernen der lymphoiden Elemente aufweisen.

Die Riesenzellen im Tuberkel werden von den meisten Autoren aus autochthonen Geweben abgeleitet. Eine erschöpfende Uebersicht über diesen Gegenstand findet sich in der Arbeit von Kockel.

Für die Entstehung der Riesenzellen aus dem endothelialen Theil der Wand von Capillaren und neugebildeten Gefässen grösseren Calibers ist kürzlich Brosch eingetreten. Er führt die Lage der Kerne in den Riesenzellen auf diese Genese zurück.

Mitosen sind in den Riesenzellen ein sehr seltener Befund; sie sind in neuerer Zeit in verschiedenartigen Riesenzellen nachgewiesen worden; so von Goldmann (daselbst ist die bisherige Literatur angegeben) bei einer Dermoidcyste, von Stschastny bei der Tuberculose des Ziesels und von Manasse in Fremdkörperriesenzellen.

Arnold beobachtete in Riesenzellen bei Sarcomen und Carcinomen, hyperplastischen und scrofulösen Lymphdrüsen eine „indirecte Fragmentirung"; der Kern wandelt sich dabei in ein dickes Bänderwerk um, das in einzelne, zu Kernen sich ausbildende Abschnitte zerfällt.

Metschnikoff lässt aus jedem Kernfaden der Mitose einer einkernigen Zelle einen Kern werden.

Ausser durch directe oder indirecte Theilung der Kerne könnte eine Riesenzelle auch durch Zusammenfliessen von Zellen entstehen.

Diese Genese ist in letzter Zeit von Kockel in den Lebertuberkeln beobachtet worden. Auch Brosch nimmt dieselbe an.

Indessen die meisten Autoren erklären die Riesenzellen durch eine Wucherung der Kerne ohne folgende Zelltheilung.

Tuberculöses Gewebe vom Menschen.

I. Tuberculose des Bauchfells und der Bauchdecken.

Bei der Laparatomie wurde ein Stückchen des mit Knötchen besetzten Peritonäum excidirt und in Essigsäure-Sublimat gelegt.

Einbettung in Celloidin. Färbung nach den verschiedenen Methoden.

Die gegen die Bauchhöhle gerichtete Oberfläche ist von einer Endothelzellenlage überkleidet, die einem lockeren, sehr zellenreichen Bindegewebe aufliegt, welches sich in der Tiefe in ein derbfaseriges Gewebe fortsetzt.

In diesem Gewebe liegen rundliche und längliche, öfter zu grösseren

Gruppen vereinigte Knötchen, die sich bei Lupenvergrösserung in den Hämatoxylin-Eosinpräparaten zum Theil durch einen dunklen Saum von dem etwas helleren Grund abheben.

Die Gefässe in der Umgebung der Tuberkel sind stark gefüllt, und an den Venen und Capillaren lässt sich die Auswanderung der verschiedenen Leukocytenformen verfolgen; man findet in ihnen rundkernige, in überwiegender Menge gelapptkernige Zellen. Die rundkernigen bilden das Hauptcontingent der allgemeinen Infiltration und der dichten Zellenanhäufung, als welche die dunkle Zone um die Knötchen erkannt wird.

Die Infiltration ist in der Biondi'schen Färbung ausgezeichnet zu übersehen. Zwischen den längs- und schräg-, stellenweise quergetroffenen, rothgefärbten Bindegewebszügen befinden sich, an ihrem grünen Kern erkennbar, bald vereinzelt, bald in grossen Schaaren die rundkernigen Leukocyten.

Wir beobachten an ihnen all' die Veränderungen des Kerns und des Protoplasmas, wie in den normalen Granulationen. Die etwas grösseren Formen mit einer Kerngrösse von 7,2—8 μ sind sehr zahlreich in den Infiltraten vertreten.

Das Protoplasma ist oft sehr umfangreich, der Kern liegt excentrisch, so wie es den Unna'schen Plasmazellen zukommt. Daneben finden sich die Zellen mit kleinerem Zellkörper und grösserem runden oder ovalärem Kern, der die Grösse von 9—10 μ erreichen kann.

Leukocyten mit zwei und mehr runden Kernen kommen ziemlich häufig vor. Die Kerne dieser Zellen sind meistens gross und chromatinreich.

An den nach Biondi gefärbten Schnitten ist sehr schön zu sehen, wie die einzelnen Knötchen von breiten Massen von Bindegewebsfasern umgriffen werden, die gegen den Tuberkel hin rareficirt erscheinen, indem sie immer breitere Spalten zwischen sich lassen und sich schliesslich in concentrische Ringe anordnen.

Bei der Hämatoxylineisenlackfärbung tritt die Infiltration dieser den Tuberkel umfassenden Zone auf's Deutlichste hervor. Wir treffen hier zwischen den Bindegewebsfasern und den theils ganz langen schmalen, theils bläschenförmigen Kernen des Bindegewebes die Leukocyten mit rundem Kern.

Ein grosser Theil der Leukocyten hat hier die Grösse und Beschaffenheit des Kerns und des Zellkörpers wie in den Gefässen.

Ein anderer Theil der Leukocyten besitzt einen blassen, etwas grösseren Kern, in dem die Zeichnung sehr zierlich ist. Der Zellleib ist ziemlich gross, länglich oder polygonal, bisweilen von amöboidem Aussehen. Die Struktur ist oft als fein vacuolär zu erkennen.

Zweikernige Leukocyten kommen hier selten vor. An einzelnen Stellen machen die mittelgrossen Formen die Hauptmasse der infiltrirenden Zellen aus. Solche Schaaren von Zellen mit ganz blassem Kern sieht man besonders schön bei der einfachen Eisenalaunfärbung.

Die ganz grosskernigen Leukocyten sind selten. In dieser Zone kommen vereinzelt Kerntheilungen an Bindegewebszellen vor.

In den Methylenblaupräparaten treten in der Umgebung des Tuberkels und in der stark infiltrirten Zone in grosser Zahl die intensiv blaugefärbten Zellen auf, die sich bei starker Vergrösserung zum Theil als typische Plasmazellen erweisen.

Die Struktur des Reticulums lässt sich am besten in der Biondi'schen und in der van Gieson'schen Färbung studiren.

Wir hatten das concentrisch angeordnete Bindegewebe im Randtheil der Tuberkel schon erwähnt. Dies besteht zum grössten Theil aus breiten, intensiv gefärbten Faserzügen, denen blasse, längliche Kerne anliegen, zum Theil aus langgestreckten protoplasmareicheren Zellen mit ovalärem Kern. Von diesen Faserzügen zweigen sich gröbere und feinere Bündel ab, die in einem engeren Kreisbogen verlaufend, oder winklig abbiegend, gegen das Centrum ausstrahlen. Von diesen durchweg rothgefärbten Bündeln splittern sich blasse Fibrillen ab, die ein in sehr vielen Tuberkeln deutliches Netzwerk bilden, dessen breitere Balken schon bei schwacher Vergrösserung sichtbar sind, während sich bei stärkerer Vergrösserung immer feinere Fäserchen erkennen lassen, welche die gröberen Fasern unter einander und, wie wir noch sehen werden, mit den epitheloiden Zellen in Verbindung setzen.

Die protoplasmareicheren Zellen mit centralem bläschenförmigen Kern sind als Bindegewebszellen zu diagnosticiren. In den engen Spalten können auch die Leukocyten eine langgestreckte Gestalt annehmen, was besonders bei den Formen mit grossem Kern eine gewisse Aehnlichkeit mit den Granulationszellen hervorruft.

Die protoplasmareichen Bindegewebszellen werden in den grösseren Lücken, welche die concentrischen, gegen die Mitte des Knötchens sich auflockernden Züge zwischen sich lassen, häufiger; in der Zone, wo sich die Fasern centralwärts abzweigen, nehmen sie eine polygonale oder langgestreckte Gestalt an. An den meisten dieser bindegewebigen Zellen sehen wir breitere und feinere Ausläufer, die meistens in den verschiedensten Richtungen ausgeschickt werden. Die breiteren stehen mit ähnlichen Gebilden benachbarter Zellen in Verbindung, so dass besonders in den peripherischen Theilen des Tuberkels ein schön ausgebildetes Zellennetz in die Erscheinung tritt. Die Brücke zwischen zwei benachbarten Zellen ist oft so breit, dass man zweifelt, ob dieselben nicht als ein Individuum aufzufassen seien. Man findet hier auch einheitliche Protoplasmamassen mit zwei und mehr Kernen, die sich sonst wie die einkernigen Zellen verhalten.

Die feineren Ausläufer der Zellen haben einen zweifachen Verlauf; entweder verbinden sie sich mit benachbarten Zellen oder sie begeben sich in das vorher beschriebene Netzwerk, welches seinerseits wieder zu den Zellen in engen Contact tritt, indem seine Fasern bald rings den Contour der Zellen darstellen, bald nur von einer Seite das Protoplasma begrenzen.

Die Gruppirung der einzelnen Granulationszellen ist nicht immer gleichmässig, sondern es liegen gewöhnlich mehrere Zellen nahe beisammen, oder

auch einzelne ganz isolirt und zwischen ihnen spannt sich das aus den Bindegewebsfasern und den Zellausläufern bestehende Netzwerk aus.

Die meistens im Centrum, bisweilen mehr peripherisch liegenden Riesenzellen, die im Tuberkel sehr oft in mehreren Exemplaren vorhanden sind, jedoch in dem betreffenden Schnitt nicht gerade getroffen zu sein brauchen, stehen ebenfalls zu dem Reticulum in engster Beziehung. Ihre Peripherie ist nur ausnahmsweise vollkommen rundlich, in der Regel ist sie mannichfach eingebuchtet, und die Vorsprünge zwischen den Buchten ziehen sich zu langen feinen Fasern aus oder treten als breitere Brücken mit den nächstliegenden epitheloiden Zellen in Zusammenhang. Wenn eine epitheloide Zelle von zwei breiten Brücken erreicht wird, kann man im Zweifel sein, ob man die einkernige Zelle als Bestandtheil der Riesenzelle und den Zwischenraum als Vacuole deuten soll. Unzweifelhafte grössere Vacuolen kommen nicht selten vor.

Die feinen Fasern, die von der Riesenzelle ausgehen, lassen sich oft weithin verfolgen; sie treten entweder mit anderen Zellen in Contact, oder sie mischen sich unter das Faserwerk, oder sie strahlen in die dichteren, in der Peripherie des Tuberkels verlaufenden Bindegewebszüge.

Bisweilen zieht eine breitere Masse von Fasern an der Riesenzelle vorbei. Dann erkennt man sehr gut, dass feine Fasern von der Riesenzelle in die Faserzüge abgehen, und dass einzelne derbe Bündel der Riesenzelle anliegen, ihr entlang laufen und dann wieder von ihr abschwenken.

In manchen Tuberkeln kommen scharf contourirte, mit Eosin roth gefärbte, gleichmässig feine Fasern vor, die, zwischen den Zellen verlaufend, stellenweise ein sehr zierliches Wabenwerk bilden, sich aber auch an die Zellen anschmiegen können. Diese Bildung ist wesentlich verschieden vom Reticulum und dürfte als Kunstprodukt aufzufassen sein.

Was die zelligen Elemente des Tuberkels anlangt, so haben wir zu unterscheiden:

1) die Riesenzellen,
2) die Granulationszellen (grosse Tuberkelzellen, sog. „epithelioide“ Zellen),.
3) die Leukocyten.

Mit den letzteren wollen wir beginnen. Ihre Verbreitung im Tuberkel ist nicht immer gleichmässig; abgesehen von einer stärkeren oder schwächeren diffusen Infiltration findet man an einzelnen Stellen grössere Ansammlungen, z. B. in den peripherischen Theilen, oder sehr häufig in der Umgebung der Riesenzelle. Oft wird die Mitte eines Knötchens von einer solchen Schaar von farblosen Blutkörperchen (mit rundem Kern) eingenommen; vielleicht liegt die Riesenzelle dann ausserhalb der Schnittebene.

Fast durchweg gehören die Leukocyten dem rundkernigen Typus an und zwar in der grossen Mehrzahl der kleineren Form, wie wir das für die Zellen, die den Wall um den Tuberkel bilden, beschrieben haben. Der Zellleib ist sehr klein, oft kaum sichtbar, der Kern chromatinreich, und zwar diffus gefärbt.

Wo die Bilder deutlich sind, d. h. in dünnen Schnitten und an Stellen, wo die epitheloiden Zellen nicht zu eng gedrängt liegen, ist es klar, dass die Leukocyten sämmtlich in den Maschen des Reticulums liegen, dass sie sich also nicht, wie die Granulationszellen durch Aussenden von Fortsätzen und Fäserchen an dem Aufbau desselben betheiligen.

Ausser den kleineren Leukocyten kommen in grosser Zahl die mittelgrossen vor mit rundem oder ovalärem Kern; den ovalären findet man besonders in den Zellen, die durch einen engen Spalt zwischen zwei Faserzügen hindurchgleiten. Die Kerne sind entweder sehr chromatinreich, diffus dunkel gefärbt und mit grossen Chromatinklumpen ausgestattet, oder sie sind blass, wobei die charakteristische Anordnung des Chromatins und des Kerngerüstes sehr zierlich hervortritt (Fig. 19). Wenn nur wenige Klumpen der Membran anliegen, die Hauptmasse des Chromatins im Innern des Kerns liegt, so ist er allerdings schon sehr weit von dem ursprünglichen Aussehen des Leukocytenkerns abgewichen.

Die grösseren Kerne sind von Schmaus als hyperchromatische Kerne grösserer Zellen beschrieben worden, die alle Uebergänge zu den kleinen lymphoiden Elementen aufweisen.

Die ganz grossen Formen der Leukocyten mit einer Kerngrösse von 8—10 μ sind im Tuberkel als Seltenheit zu bezeichnen.

Leukocyten mit 2 oder mehr Kernen haben wir in diesem Präparat in den Tuberkeln nicht gefunden.

In den Methylenblaupräparaten erscheinen die protoplasmareichen Leukocyten und die typischen Plasmazellen im Tuberkel selbst nur selten.

Sehr verbreitet ist die Aufnahme von farblosen Blutkörperchen in die Riesenzellen.

Die Granulationszellen des Tuberkels sind durch

sehr verschieden aussehende Kerne ausgezeichnet, die sich am schönsten in der Hämatoxylineisenlackfärbung darstellen (vergl. Fig. 16).

Die Kerngrösse schwankt in weiten Grenzen. Wir beobachten sehr lang gestreckte Exemplare, z. B. 4,5 zu 22 μ, andererseits ganz kleine, z. B. 5 zu 7 μ gross, die also den grösseren Leukocytenkernen gleichstehen. Die meisten Kerne sind in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen.

Selten haben sie eine runde, meistens eine ovaläre Gestalt; sehr oft sind sie bandförmig gestreckt, an den Enden kolbig angeschwollen, in der Mitte geknickt oder eingeschnürt.

Auch im Chromatinreichthum treten Unterschiede hervor. Die Kerne sind zum Theil blass, haben ein sehr zartes Kerngerüst und mehrere unregelmässig zackige, dunkel tingirte Massen in der Mitte. Andere Kerne erscheinen im Ganzen dunkel, sind von einer Unzahl kleiner Chromatinkörnchen und von einigen grösseren zackigen Klumpen durchsetzt. Die Kernmembran ist breiter als in den blassen Kernen (vergl. Fig. 16). (Feinkörnig-hyperchromatische Kerne nach Schmaus.)

In den Biondi'schen Präparaten zeigen die chromatinarmen und die chromatinreichen Kerne einen sehr intensiven Farbenunterschied. Die ersteren machen sich durch ihre grossen, dunkelroth gefärbten Nucleolen bemerklich, die feine Kernmembran ist roth bis violett gefärbt, und im Innern sieht man ein sehr zartes Netzwerk ausgebreitet, welches kleine rothe Chromatinkörnchen und die Nucleolen enthält.

Die hyperchromatischen Kerne sind diffus schmutzig-violett gefärbt; die grossen bei der Eisenalaunbehandlung dunklen Massen im Innern des Kerns haben einen rothen Farbenton (Nucleolen).

Dadurch, dass der Kernsaft farblos wird, und die rothen Klumpen an Grösse abnehmen, wird der Uebergang zur ersten Kernform vermittelt.

Die Mitosen, welche in den vorliegenden Präparaten gefunden wurden, gehören den Granulationszellen an, und zwar kommen sie in den peripherischen Theilen entschieden häufiger vor, als in den centralen. Es handelte sich regelmässig um die Sternfigur; innerhalb des Tuberkels wurde der Zellkörper

immer verästigt gefunden, also im Verband des Reticulums liegend.

Die Kerne der Riesenzellen gehören zum Theil den beiden Typen an. Meistens haben sie die von Langhans beschriebene charakteristische Lage; sind sie über die ganze Zelle zerstreut, so können wir annehmen, dass die Zelle flach angeschnitten worden ist. Vielfach sind die Kerne in der einen Hälfte der Zelle angehäuft

In vielen Riesenzellen überwiegt die hyperchromatische Kernform, die namentlich schön bei der Eisenalaunbehandlung von der blassen differirt.

Das Protoplasma hat eine äusserst feinkörnige oder deutlich vacuoläre Struktur. Die mittlere kernfreie Partie ist oft blasser und zeigt ein unregelmässig wabiges oder marmorirtes Aussehen.

Mitosen sind in den Riesenzellen nicht gefunden worden; dagegen sind solche Bilder, die für eine Fragmentirung der Kerne sprechen, sehr zahlreich.

Was die Unterscheidung der farblosen Blutkörper und der epitheloiden Zellen anlangt, so gilt hier genau dasselbe, wie für die normalen Granulationen, d. h. die Leukocyten mit grossem Kern können nicht in allen Fällen von den epitheloiden Zellen unterschieden werden. Das Verhältniss zum Reticulum können wir deshalb nicht zur differentiellen Diagnose benutzen, weil wir bei der objectiven Untersuchung eine Nichtbetheiligung der Leukocyten an seinem Aufbau natürlich nicht voraussetzen dürfen, weil ausserdem allem Anschein nach junge Granulationszellen unter Umständen auch frei im Reticulum liegen. Ueberdies kommen Stellen vor, wo die Elemente dicht gedrängt sind, und schon deshalb die Verhältnisse unklar sein müssen.

Verhältniss der Blutgefässe zum Tuberkel. Die Blutgefässe sind am besten in der Biondi'schen Färbung zu studiren, weil sie hier durch ihren Inhalt, die prächtig purpurfarbigen rothen Blutkörperchen, wie durch Injection hervorgehoben werden, und selbst die Capillaren auf's Schönste bei schwacher Vergrösserung erkannt werden können.

Zunächst lässt sich die Nachbarschaft der Tuberkel und der Blutgefässe constatiren; man trifft noch dickere Stämme in der Bindegewebskapsel des Knötchens, dort, wo sie sich aufzulockern beginnt.

In den peripherischen Theilen des Tuberkels kommen radiär ziehende

Capillaren ziemlich häufig vor; meistens treten sie bald aus der Schnittfläche, indem ihre Wand bogenförmig angeschnitten wird. Offenbar verlassen sie den Tuberkel, ohne in seine centralen Theile vorgedrungen zu sein. Solche Capillaren sind bei Schmaus beschrieben.

Unsere Befunde gehen jedoch noch weiter. In einem Tuberkel von mittlerer Grösse, dessen Bestandtheile alle wohl erhalten waren, lagen im Centrum zwei grössere und eine kleinere Riesenzelle.

Entlang den zwei grösseren zog im Abstand von 1—3 μ eine Capillare, die an beiden Enden unter der Bogenfigur aus dem Bereich des Schnittes trat. Sie war 20 μ lang, enthielt eine Säule rother Blutkörperchen und einige rundkernige Leukocyten.

Eine andere Capillare war, freilich mit einer Unterbrechung von 10 μ, vom Rand des Tuberkels an zu verfolgen; sie trat zunächst an die Breitseite der ersten Riesenzelle, etwa in einem spitzen Winkel zu der ersten Capillare verlaufend. Sie flankirte dann die andere Seite der Riesenzellengruppe, entzog sich aber bald der Beobachtung; einige kleinere Abschnitte, die in ihrer geraden Verlängerung lagen, durften wir vielleicht als ihre Fortsetzung betrachten.

Diese Beobachtung ist nicht vereinzelt geblieben, sondern wir haben in mehreren Tuberkeln gefüllte Capillaren dicht neben der Riesenzelle gefunden, entweder im Querschnitt oder längs getroffen. Zellenzüge, die einer Capillare ähnlich sehen, aber keine Blutkörperchen einschliessen, blieben dabei unberücksichtigt, da bei der Vielgestaltigkeit der epitheloiden Zellen ein Irrthum vorkommen könnte.

Im Gewebe zwischen den Tuberkeln finden wir oft eine intensive Wucherung der Blutgefässendothelien, die aber vorläufig nichts mit Riesenzellen zu thun hat, da die einzelnen Zellen wenigstens in ihrer Mehrzahl von einander abgegrenzt und durch auswandernde Leukocyten geschieden sind.

Jedoch fordern uns diese Bilder auf, nach ähnlichen Vorgängen in den Tuberkeln selbst, besonders in den ganz jungen, nachzusehen, zumal da ja der Befund von Capillaren namentlich in den Randtheilen der Knötchen keine Seltenheit ist.

Zunächst beobachten wir in vielen Fällen eine Art von Sprossenbildung an diesen Gefässen, indem Endothelzellen in einem spitzen Winkel aus ihnen hervorragen und sich zwischen die epitheloiden Zellen einschieben. Dieser Vorgang kann so lebhaft sein, dass die Capillaren von solchen Tochterzellen ganz eingehüllt sind.

Die Endothelwucherung kann auch zu einer sehr auffälligen Verdickung der Capillarwand, entweder in einer Richtung oder nach mehreren Seiten führen, so dass inmitten einer reichlichen Anhäufung von Endothelzellen das mit Blut gefüllte Lumen der Capillare erscheint.

In ganz vereinzelten Fällen wurde uns ein Zusammenhang der Riesenzelle mit einer Capillare wahrscheinlich. Der günstigste Befund zeigte eine längliche, am einen Ende kolbige, am anderen Ende etwas ausgezogene

Riesenzelle mit sehr schönen grossen Kernen. Sie enthielt mehrere pyknotische Leukocyten, deren Anhäufung an einer Stelle den Zellkörper unterbrach; jedoch setzte sich das Protoplasma nach der Unterbrechung noch weiter fort und bildete weiterhin die Wand einer in der Längsaxe der Riesenzelle verlaufenden Capillare. Die Endothelzellenkerne und die Kerne der Riesenzelle stimmten genau überein.

Sehr häufig findet man die Riesenzelle in der Verlängerung einer Capillare, die aber nie dicht an die Zelle heranreicht. In einem solchen Fall könnte man sich leicht vorstellen, dass etwa der Endtheil der Capillare gewuchert sei und eine Riesenzelle gebildet habe. Aber diese Bilder sind natürlich nicht beweiskräftig.

Die beiden folgenden Fälle wurden an sehr schönen Schnitten untersucht, die Herr Dr. Pels-Leusden für seine histologischen Untersuchungen tuberculöser Knochen- und Gelenkaffectionen in technisch hervorragender Weise hergestellt hatte.

II. Tuberculöse Kniegelenksentzündung von einem 16jährigen Knaben.

Präparate aus Flemming'scher Lösung, mit Saffranin gefärbt. In der 5—6 mm mächtigen Granulationsschicht sieht man mit blossem Auge und bei schwacher Vergrösserung sehr zahlreiche, oft confluirende Knötchen, die sich durch ihre blasse Färbung von dem stark infiltrirten Zwischengewebe scharf abheben.

An günstigen Stellen, wo die blaue Injectionsmasse den Inhalt der Blutgefässe nicht weggetrieben hat, können wir die Beobachtungen über die Auswanderung der rundkernigen Leukocyten und ihre Veränderungen im Gewebe, die wir in den früheren Präparaten gemacht haben, bestätigen.

Die meisten Kerne sind 6,5—8 μ gross; auch die ganz grossen Kerne von 9 und 10 μ Durchmesser sind gar nicht selten.

Der Zellleib ist oft sehr ansehnlich, zum Theil sogar recht umfangreich, z. B. 18 μ. Manche dieser Zellen enthalten Einschlüsse von nekrotischen Zellen und Chromatinresten.

An vielen Stellen, mitten im Gewebe, treffen wir die länglichen, sehr grossen Kerne (9—10 μ) mit dicker Membran, deutlichem Kerngewebe und grossen Chromatinklumpen; das Protoplasma ist ein schmaler Saum.

Ausserordentlich zahlreich sind die Zellen mit zwei und mehreren runden, mittelgrossen, meist sehr chromatinreichen Kernen.

Die uns zur Verfügung stehenden Methylenblaufärbungen von Alkoholpräparaten sind zwar nicht mit Rücksicht auf die Plasmazellen, sondern als Contrastfärbungen bei der Darstellung der Tuberkelbacillen angefertigt worden, lassen aber trotzdem sehr gut bei schwacher Vergrösserung die um die Tuberkel oft gruppenartig angeordneten Leukocyten mit reichlichem Protoplasma erkennen.

In der stark infiltrirten Randzone der Tuberkel kommen noch injicirte Gefässe vor, von denen augenscheinlich eine lebhafte Auswanderung farbloser Blutkörperchen und zwar fast nur des rundkernigen Typus ausgeht. Diese Exsudatzellen bilden einen Wall um den Tuberkel und weisen die ganze Mannichfaltigkeit im Kern und Protoplasma auf. Auch die Zellen mit mehreren Kernen kommen hier vor.

Was die Unterscheidung der Leukocyten von den Granulationszellen anlangt, so treten die Differenzen in den Flemming'schen Präparaten nicht so gut hervor, wie in den anderen Färbungen.

Das Reticulum ist in den meisten Knötchen sehr schön ausgebildet. Jedoch ist die Flemming'sche Methode für die Darstellung der einzelnen Bestandtheile nicht so günstig, weil Fibrillen und protoplasmatische Substanz in derselben Weise zart gelb gefärbt sind, und es sich oft nicht entscheiden lässt, ob ein feiner Faden, der zwei Zellen verbindet, ein Ausläufer des Protoplasmas ist, oder ob er sich als Fibrille an die Zelle anlegt und so einen Ausläufer vortäuscht. Da wir nach dem vorigen Fall diese Frage entscheiden konnten, so ist es nur noch von Wichtigkeit, die Lage der einzelnen Zellen zum Reticulum genauer zu untersuchen.

Die Riesenzelle liegt nur in ganz seltenen Fällen, wo wir eine erhebliche Schrumpfung des Protoplasmas vermuthen müssen, ganz frei; in den weitaus meisten Fällen gehen ihre vielfachen, bald breiteren, bald schmäleren Ausläufer, die unter Umständen bis in die Randtheile zu verfolgen sind, in's Reticulum über. Oft sind die Brücken zwischen ihr und den benachbarten Zellen und unter diesen so breit, dass man das Territorium der Riesenzelle nicht abgrenzen kann.

Wenn die Kerne der Granulationszellen immer an den Stellen liegen, wo sich breitere, mit einer gewissen Regelmässigkeit angeordnete Reticulumbälkchen treffen, so erinnert dies Bild an die halbschematischen Abbildungen, die Schüppel vom jungen Tuberkel gegeben hat.

Das Vorhandensein farbloser Blutkörperchen in den Maschen ist bei den vorigen Präparaten schon ausführlich beschrieben worden; sie kommen auch hier in der verschiedensten Kerngrösse und mit wechselndem Chromatingehalt vor. In einzelnen Fällen legt sich die Zelle an ein Bälkchen so eng an, dass man auf den ersten Blick glaubt, nun einen Leukocyten vor sich zu haben, der die Rolle einer epitheloiden Zelle übernimmt.

Einzelne protoplasmareiche epitheloide Zellen liegen anscheinend frei in dem Maschenwerk; jedoch hat man ja im Schnitt nur eine Ebene vor sich, und das Fehlen irgend welcher Attribute der Zelle in dieser Schnittebene berechtigt uns nicht, der Zelle solche abzusprechen, eben so wenig wie das Fehlen der Riesenzelle in einem Schnitt ihr Nichtvorhandensein im Tuberkel beweist. Es ist allerdings sehr wohl möglich, dass eine durch Theilung neugebildete Zelle zunächst frei im Reticulum liegt, um sich dann durch Aussenden von Fortsätzen mit den übrigen epitheloiden Zellen zu verbinden.

Ueber die speciellere Beschaffenheit der Zellen des Tuberkels lässt sich

dem früher Beschriebenen nicht viel hinzufügen. Sehr schön ist bei der Saffraninfärbung die feinkörnige oder vacuoläre Struktur des Protoplasmas zu sehen, besonders in den Riesenzellen. Auch die Aufnahme von Leukocyten in die Riesenzelle ist gut zu beobachten.

Wir finden die früher aufgestellten beiden Kerntypen wieder, ebenso den ausserordentlichen Wechsel in der Gestalt und Grösse der Kerne.

Endlich ist noch das Vorkommen von „Lymphoidtuberkeln" zu erwähnen. Es sind grössere und kleinere, bisweilen von injicirten Capillaren durchsetzte Knötchen, die bei schwacher Vergrösserung nur aus Lymphkörperchen zu bestehen scheinen. Bei starker Vergrösserung findet man die verschiedensten Formen der rundkernigen Leukocyten, auch sehr protoplasmareiche und solche mit mehreren runden Kernen. Dabei fehlen jedoch keineswegs die epitheloiden Zellen; sie sind, noch mehr aber das Reticulum, durch die massenhaften Leukocyten vollständig in den Hintergrund gedrängt. Wir fassen also diese „Lymphoidtuberkel" als hochgradig infiltrirte Knötchen von sonst regulärer Beschaffenheit auf.

III. Lupus faciei von einem 12jährigen Knaben.

Präparate aus Flemming'scher Lösung, mit Saffranin gefärbt.

Im Corium sind zahlreiche Tuberkel verstreut. Ihre peripherischen Theile, wo die Granulationszellen im Allgemeinen eine concentrische Anordnung haben, sind verschieden intensiv von rundkernigen Leukocyten durchsetzt. Die Ausläufer der epitheloiden Zellen sind oft ausserordentlich fein und zart. In manchen Tuberkeln enthält das fein vacuoläre Protoplasma auch der epitheloiden Zellen Einschlüsse von glänzend rothen Körnchen.

Namentlich in kleineren Tuberkeln kommen vielfach fast nur mehrkernige epitheloide Zellen vor, die in ziemlicher Entfernung von einander liegen und durch lange, feine Fäden verbunden sind. An der Peripherie solcher Tuberkel liegen die mehrkernigen und einkernigen Granulationszellen mehr und mehr zusammengedrängt und lassen einen allmählichen Uebergang in die protoplasmaarmen Bindegewebszellen erkennen.

In den etwas stärker infiltrirten Tuberkeln treten auch Leukocyten mit zwei bis vier Kernen auf, die von den mehrkernigen epitheloiden Elementen wohl zu unterscheiden sind. Sie liegen immer frei in den Maschen, sind niemals verästigt und stehen in keiner Weise zu dem Reticulum in näherer Beziehung. Die Kerne sind gross und sehr chromatinreich, so dass sie bei oberflächlicher Betrachtung für die Kerne von epitheloiden Zellen gehalten werden können.

IV. Tuberculöse Granulationen vom Kniegelenk eines Kindes.

Mehrere Fistelgänge führen in's Gelenk, welches von fungösen Granulationen ausgefüllt ist. Conservirung in Sublimat.

Die Untersuchung dieser Präparate in den verschiedenen Färbungen

hat nichts Neues gebracht. Wir erwähnen die Präparate nur deshalb, weil die Plasmazellen sehr charakteristisch zur Anschauung kamen.

In dem Granulationsgewebe liegt eine grosse Masse zusammenfliessender Tuberkel in der dem Gelenkinneren zugekehrten Partie; in der Tiefe befindet sich ein isolirter kleiner Heerd.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man nun sehr gut, wie an der Peripherie dieser Heerde grosse Schaaren der protoplasmareichen dunkel gefärbten Zellen angehäuft sind, indem sie sich von dem blassblauen Grund in deutlichster Weise abheben; bei genauerem Hinsehen erkennt man sie auch sehr massenhaft in dem stark infiltrirten Gewebe zwischen den Tuberkeln.

In den Tuberkeln selbst kommen die Zellen nur vereinzelt vor.

Bei starker Vergrösserung erweisen sie sich als Plasmazellen, d. h. als sehr umfangreiche Leukocyten mit 1 oder 2 runden, meist peripherisch liegenden Kernen. Das intensiv gefärbte Protoplasma ist oft in der von Hodara festgestellten typischen Weise zum Kern angeordnet, d. h. mit der helleren Zone um den Kern. An den Leukocyten mit ganz kleinem Zellleib bemerken wir bisweilen auch die Ansammlung von kleinen dunkelblauen Körnchen, die wir von den normalen Granulationen her kennen, und die vielleicht den Anfang zu der Ausbildung der Plasmazelle machen könnte.

V. Tuberculöses Gewebe vom Kaninchen.

Impfung tuberculösen Gewebes in die vordere Kammer. Enucleation, Fixirung des vorderen Bulbusabschnittes in Sublimat und Injection der Gefässe mit blauer Gelatine. Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, Eisenlackfärbung, Färbungen nach van Gieson und Bacillenfärbung.

Die Schnitte umfassen den ganzen vorderen Bulbustheil bis zum Ansatz des Ciliarkörpers. Ausserdem wurden feine Schnitte von kleineren Abschnitten hergestellt.

Die Iris und der Ciliarkörper bilden eine sehr breite höckerige Masse. Synechien sind nicht vorhanden. Die Hornhaut befindet sich in einer vom Limbus gegen die Mitte hin allmählich abnehmenden Entzündung mit reichlicher Gefässneubildung. Die vordere Kammer ist von einer feinkörnigen, von vielen zelligen Elementen durchsetzten Materie angefüllt. Beschläge an der Membrana Descemetii.

Die Affection des Ciliarkörpers und der Iris. Ciliarkörper und Iris sind stark geschwollen, zum Theil klumpig verdickt und von zahlreichen weiten Gefässen durchzogen. Bei starker Vergrösserung sieht man nur stellenweise das Grundgewebe in erkennbarer Weise erhalten, in seiner grössten Ausdehnung ist es ausserordentlich zellenreich, was zum Theil auf einer sehr intensiven Infiltration mit farblosen Blutkörperchen beruht. Scharf abgegrenzte Tuberkel sind nur in geringer Zahl sichtbar, meistens erscheinen sie zu grossen, von Riesenzellen durchsetzten Territorien verschmolzen, in denen die blau injicirten Gefässe mit perivasculärer Infiltration, und kleinere und grössere Massen feinkörniger chromatischer Substanz offenbar als Produkte der Gewebsdegeneration erscheinen.

Zur Untersuchung dienen uns zunächst die vereinzelten, isolirt liegenden, wohlerhaltenen Knötchen. In den Randtheilen, wo die Zellen eine concentrische Anordnung einnehmen, begegnen wir einer mehr oder weniger hochgradigen Infiltration mit rundkernigen Leukocyten der verschiedenen Formen, wie wir das früher beschrieben haben.

Die Zellen des Tuberkels verdienen, bei schwacher Vergrösserung betrachtet, hier eher als in den früheren Fällen, die Bezeichnung epitheloid. Sie liegen fast in allen Knötchen sehr dicht gedrängt beisammen, und man erhält den Eindruck, als ob sie ihre Gestalt gegenseitig formirten; doch besteht immer noch der erhebliche Unterschied gegenüber den Epithelien, dass die Zellen feinere oder breitere Spalten zwischen sich lassen und sich nicht in ihrer ganzen Peripherie berühren.

In der Mitte oder an der Peripherie liegt die Riesenzelle.

Starke Vergrösserung. Vielfach konnten wir in den dicht gedrängten Granulationszellen ausser der vacuolären oder körnigen Struktur eine exquisite fibrilläre Streifung bemerken, die sich in verschiedenen Richtungen durch den Zellkörper erstreckte.

Was das Reticulum anlangt, so muss von vornherein festgestellt werden, dass nur in ganz untergeordneter Weise von aussen eintretende Bindegewebsfasern an der Zusammensetzung des Reticulums betheiligt sind. Nur in denjenigen Knötchen, die unmittelbar an ein grösseres Gefäss angrenzen, konnten wir das Eintreten einer grösseren Anzahl feiner Fäserchen feststellen; liegt in einem solchen Fall die Riesenzelle peripherisch, in der Nähe der Adventitia, so gehen die zarten (nach van Gieson hellgelb gefärbten) Fasern auch in die Ausläufer der Riesenzelle über, während die gröberen (röthlichen) Bündel an ihren Rand hinantreten und dann wieder abschwenken.

Das Reticulum des Iristuberkels ist vorwiegend protoplasmatischer Natur. Im Gegensatz zu der Angabe von Baumgarten finden wir fast an allen Granulationszellen feine bis breite Ausläufer, die mit der nächstliegenden Zelle verschmelzen. Diese Ausläufer haben die Beschaffenheit des Protoplasmas, erscheinen nur viel zarter, weil sie natürlich nicht die Mächtigkeit des Zellkörpers haben; wo die feinfibrilläre Struktur zu Tage tritt, da geht dieselbe durch die Ausläufer von einer Zelle zur anderen.

Die Riesenzelle ist an ihrer Peripherie vielfältig ausgezackt, mit grösseren und kleineren Buchten und Vorsprüngen versehen. Die Vorsprünge setzen sich in feine Fasern fort, zur Verbindung mit den Granulationszellen.

In vielen Riesenzellen bemerken wir die von Schmaus beschriebene grobvacuoläre oder wabige Randzone. Auch treffen wir sehr oft die scharf abgegrenzten Vacuolen, denen wir zum Theil wenigstens dieselbe Bedeutung wie in den Phagocyten der normalen Granulationen zuerkennen dürfen.

Die Aufnahme von Leukocyten gehört zu den fast regelmässigen Vorkommnissen; seltener treffen wir sie in den Granulationszellen an, und

zwar sind es öfters gelapptkernige Formen, die noch ziemlich gut erhalten, in dem Protoplasma der epitheloiden Zelle eingeschlossen sind.

Mehr wie in einem früheren Präparat kommen hier die ein Reticulum vortäuschenden Kunstprodukte vor; ein sehr zierliches, aus scharf contourirten Fäden bestehendes Maschenwerk, das zwischen den Zellen hindurchzieht.

Ausserdem hat sich in einigen Tuberkeln, wie sehr vielfach im Zwischengewebe, Fibrin in feinen und in gröberen Fasern ausgeschieden; es ist an seiner Struktur sehr leicht zu erkennen. Die Weigert'sche Fibrinfärbung giebt ein positives Resultat.

Die Kerne der epitheloiden Zellen stimmen mit denen der Riesenzelle überein. Sie sind ovalär, seltener rundlich und haben eine durchschnittliche Grösse von 5—6 zu 7—10 μ. Die Kernmembran ist breit und hebt sich von dem im Uebrigen ziemlich blassen Kern als dunkler Ring ab. Das Chromatin ist in feinen Körnchen vertheilt, die durch feinste Fäden unter sich und mit den in Eosin oft deutlich roth gefärbten Nucleolen verbunden sind; auch kommen sehr chromatinreiche Kerne vor. Ueber die Gestalt der Kerne ist nichts Neues hinzuzufügen.

In manchen Zellen liegen zwei oder mehrere Kerne. Die rundkernigen grossen Leukocyten sind in den Iristuberkeln sehr viel schwerer zu diagnosticiren. Das rührt daher, dass die Kerne der Granulationszellen den grossen Kernen der Leukocyten durch Hyperchromasie sehr ähnlich werden (noch mehr wie in den früheren Präparaten). Wenn ein Leukocyt in amöboider Bewegung begriffen ist, so kann sein Protoplasma ähnlich ausgezackt und vorgebuchtet sein, wie dasjenige der epitheloiden Zelle; freilich ist es immer nur wenig umfangreich, ein Verhalten, das aber auch einzelnen epitheloiden Zellen (wahrscheinlich den jungen) zukommt.

Im Gewebe zwischen den Tuberkeln kommen sehr zahlreich die in den normalen Granulationen beobachteten amöboiden Zellen vor, die an einzelnen Stellen der Gefässwandung noch anhaften. Sobald sie chromatinreicher werden, gleicht ihr Kern sehr dem grossen runden Leukocytenkern.

Epikrise. Wandeln sich die Plasmazellen in die sog. epithelioiden Zellen des Tuberkels um?

Dass die grosse Masse der epitheloiden Zellen aus den autochthonen Zellen entsteht, daran dürfte wohl kein Zweifel sein; aus manchen Präparaten (I) ist es geradezu abzulesen; man sieht, wie sich das Bindegewebe auflockert, wie die Zellen dadurch frei werden, ihr Protoplasma zunimmt, und sie den Tuberkel constituiren. Die zarte fibrilläre Streifung, die wir in den normalen Granulationen als specifisches Merkmal der jungen Fibroblasten, niemals dagegen in den Leukocyten gefunden haben, spricht ebenfalls für die bindewebige Natur der

epitheloiden Zellen (V). Dass es eine besondere Eigenschaft der jungen Granulationszellen ist, durch Fortsätze mit einander in Contact zu treten, das wissen wir aus dem Studium der normalen Granulationen.

Von einer allgemeinen Entstehung der epitheloiden Zellen aus Plasmazellen durch homogenisirende Schwellung kann demnach nicht die Rede sein.

Freilich wird eine Vergrösserung des Kerns in sehr vielen einwandernden rundkernigen Leukocyten beobachtet, ebenso wie in den normalen Granulationen; in einzelnen Fällen kann eine solche Aehnlichkeit mit dem chromatinreichen Kern der Granulationszellen entstehen, dass eine Entscheidung aus dem Kern allein nicht mit Sicherheit zu machen ist.

Aber selbst in den grosskernigen Formen ist das Protoplasma immer noch sehr spärlich, und eine Vermehrung desselben zu der Masse, die den epitheloiden Zellen durchschnittlich zukommt, ist nicht zu constatiren.

Es giebt nun ja auch protoplasmaarme epitheloide Zellen, und gerade diese können bei Hyperchromasie ihres Kerns unter Umständen mit den grosskernigen Leukocyten verwechselt werden; aber nur dann, wenn die betreffende Stelle so ungünstig ist, dass die Lage der Zellen zum Reticulum nicht klar ist, wenn der Schnitt nicht fein genug ist, oder wenn die Zellen zu dicht gedrängt liegen.

Die Genese der Riesenzellen. In vielen Tuberkeln erscheint die Riesenzelle als eine den epitheloiden Zellen vollkommen gleichartige Bildung. Sie setzt sich mit den Granulationszellen überall durch breite Brücken in Verbindung, so dass ihr Territorium im Tuberkel unter Umständen nicht abgegrenzt werden kann; in anderen Knötchen treten statt einer Riesenzelle und vieler einkerniger Elemente fast nur zwei- und mehrkernige Zellen auf (III), die sicher alle bindegewebiger Herkunft sind. Manche Riesenzellen haben nahe Beziehungen zu den Fibrillen, die von aussen in den Tuberkel einstrahlen; bisweilen erscheinen sie wie eingeschmiegt in ein aufgelockertes Faserbündel. Für alle diese Riesenzellen ist die Entstehung aus Bindegewebselementen am wahrscheinlichsten, während für eine beschränkte Zahl von Riesenzellen die Genese aus den Capillarendothelien vermuthet werden konnte.

Da selbst in den zwei- und mehrkernigen Elementen kaum eine Mitose vorkommt (wir haben keine gesehen), dagegen Bilder von Durchscheinungen des Kerns häufig sind, so dürften wohl die mehrkernigen Zellen und die Riesenzellen im Tuberkel durch directe Theilung des Kerns entstehen. Die zweikernigen Zellen, die vielleicht zu Riesenzellen werden, können auch durch Mitose zu Stande kommen.

Dass neben der directen Kerntheilung ein Zufluss von Zellen stattfindet, dafür könnte der Befund von solchen Riesenzellen sprechen, deren Territorium nicht genau zu begrenzen ist, die vielmehr mit den nächstliegenden epitheloiden Zellen durch breite Brücken in Verbindung stehen.

Die von den meisten Autoren auch für den jungen, noch völlig lebenskräftigen Tuberkel geforderte Gefässlosigkeit ist als ein ganz allgemeines Charakteristicum des Tuberkels nicht anzusehen. Auch Schmaus hat in den Randtheilen des noch nicht verkäsenden Tuberkels Capillaren nachgewiesen. Nach unseren Befunden ist die Gefässlosigkeit nur ein Epitheton des verkäsenden Tuberkels, während in jungen Tuberkeln auch in den centralen Theilen Gefässe nachgewiesen werden können.

Auch im tuberculösen Gewebe kommen amöboide Bildungszellen, zum Theil endothelialer Abkunft vor, die leicht mit den ebenfalls amöboiden grosskernigen Leukocyten verwechselt werden können.

Das Reticulum des Tuberkels besteht aus den protoplasmatischen, oft sehr fein fibrillenartig ausgezogenen Fortsätzen der Granulationszellen und zweitens aus Fasern, die in grösserer oder geringerer Zahl von dem umgebenden Bindegewebe (eventuell adventitiellem) einstrahlen und ein selbständiges Balkenwerk bilden, zum Theil sich mit den Granulationszellen verbinden. Auch die Riesenzelle kann durch ihre Ausläufer an dem Aufbau des Reticulums theilnehmen.

Bei ungenauer Betrachtung können Gerinnungserscheinungen, sowie Fibrinausscheidungen das Reticulum vortäuschen, besonders z. B. in den Iristuberkeln, wo das Reticulum oft äusserst zart und rein protoplasmatisch ist.

Am Schluss meiner Ausführungen habe ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrath Prof.

Dr. F. Marchand für die freundliche Nachsicht, mit der er mich in die mikroskopische Technik und Untersuchung eingeführt hat, sowie für die vielfache Anregung und Unterstützung, die er mir bei meinen Untersuchungen zu Theil werden liess, den verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Arnold, Ueber die Geschicke der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie. Dieses Archiv. Bd. 133. 1893.
2. Arnold, Ueber Kerntheilung und vielkernige Zellen. Dieses Archiv. Bd. 98.
3. Aschoff, Regeneration und Hypertrophie. Ergebnisse der allgemeinen pathol. Morphologie und Histologie von Lubarsch und Ostertag. 1895. S. 242.
4. Bardenheuer, Ueber die histol. Vorgänge bei der durch Terpenthin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe. Ziegler's Beiträge. Bd. 10. 1891.
5. Billroth, Die allgem. chirurg. Pathologie und Therapie. Berlin 1871.
6. Baumgarten, Experim. und pathol.-anatom. Untersuchungen über Tuberculose. Zeitschr. für klin. Med. 1885 Bd. 9.
7. Brosch, Zur Frage der Entstehung der Riesenzellen aus Endothelien. Dieses Archiv. Bd. 144. 1896.
8. Goldmann, Eine ölartige Dermoidcyste. Ziegler's Beiträge. Bd. 7. 1890.
9. Gulland, On the granular leucocythes. Journal of physiology. Vol. 19. 1896.
10. Heidenhain, Ueber Kern und Protoplasma. Festschr. für Kölliker. Leipzig 1892.
11. Heidenhain, Neuere Untersuchungen über Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern und Zellenprotoplasma. Archiv für mikr. Anatomie. Bd. 43. 1894.
12. Hodara, Kommen in den blutbereitenden Organen des Menschen normaler Weise Plasmazellen vor? Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. 22. Heft 2.
13. Jadassohn, Demonstration von Unna's Plasmazellen. Verhandlungen der deutschen dermatol. Gesellschaft. II. Congress. 1891.
14. Jadassohn, Bemerkungen zu Unna's Arbeit über seine Plasmazellen. Berl. klin. Wochenschr. 1893. S. 222.
15. Jadassohn, Zur Anatomie des gonorrhoischen Prozesses. Verhandlungen der deutschen dermatol. Gesellschaft. IV. Congress. 1894.
16. Kockel, Beitrag zur Histogenese des miliaren Tuberkels. Dieses Archiv. Bd. 143. 1896.

17. Löwit, Ueber Neubildung und Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen. Ziegler's Beiträge. Bd. 10. 1891.
18. Marchand, Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Ziegler's Beiträge. Bd. 4. 1888.
19. Manasse, Ueber Granulationsgeschwülste mit Fremdkörperriesenzellen. Dieses Archiv. Bd. 136. 1894.
20. v. Marschalkó, Ueber die sog. Plasmazellen, ein Beitrag zu der Kenntniss von der Herkunft der entzündl. Infiltrationszellen. Archiv für Dermatol. und Syphilis. Wien und Leipzig 1895.
21. Metschnikoff, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Dieses Archiv. Bd. 113. 1888.
22. Nikiforoff, Untersuchungen über den Bau und die Entwickelungsgeschichte des Granulationsgewebes. Ziegler's Beiträge. Bd. 8. 1890.
23. Paltauf, Entzündl. Neubildung. Ergebnisse der allgem. pathol. Morphologie und Physiologie von Lubarsch und Ostertag. 1895.
24. Pels-Leusden, Histol. Untersuchungen tuberc. Knochen- und Gelenkaffectionen u. s. w. nach Tuberculinbehandlung. Inaug.-Diss. Marburg 1891.
25. Fr. Saxer, Ueber Entwickelung und Bau der normalen Lymphdrüsen u. s. w. Anatomische Hefte. 1896.
26. Schmaus und Albrecht, Untersuchungen über die käsige Nekrose tuberculösen Gewebes. Dieses Archiv. Bd. 144. 1896.
27. Schmaus und Albrecht, Ueber Karyorrhexis. Dieses Archiv. Bd. 144. 1896.
28. Schüppel, Untersuchungen über Lymphdrüsentuberculose. Tübingen 1871.
29. Schüppel, Ueber die Identität der Tuberculose mit der Perlsucht. Dieses Archiv. Bd. 56. 1872.
30. Thiersch, Feinere anatom. Veränderungen bei Verwundung der Weichtheile. Handbuch von Pitha und Billroth. Bd. 1. 1878.
31. Unna, Ueber Plasmazellen, insbesondere beim Lupus. Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. 12. No. 7. 1891.
32. Unna und van der Speck, Zur Kenntniss der Waldeyer'schen Plasmazellen und der Ehrlich'schen Mastzellen. Ebenda.
33. Unna, Ueber die Bedeutung der Plasmazellen für die Genese der Geschwülste der Haut, der Granulome und anderer Hautkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1892. S. 1240.
34. Unna, Gegenbemerkungen. Ebenda. 1893. S. 222.
35. Wagner, Das tuberkelähnliche Lymphadenom (der cytogene oder reticulirte Tuberkel). Archiv der Heilkunde. Bd. 9, 1870 und Bd. 10, 1871.
36. Waldeyer, Ueber Bindegewebszellen, insbesondere über Plasmazellen. Sitzungsberichte der Kgl. preuss. Akad. der Wissenschaften, Berlin. Bd. 34. 1895.

37. Weber, Ueber die Betheiligung der Gefässe, bes. der Capillaren an den Neubildungen. Dieses Archiv. Bd. 29. 1864.
38. Zahn im Bericht über die Verhandl. der pathol.-anat. Section auf dem X. internat. Congress zu Berlin. Centralbl. für allgem. Pathologie. 1890. S. 575.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV.

Die Zeichnungen sind bei 1350facher Vergrösserung (Seibert, homog. Immers. $\frac{1}{12}$ Oc. III) ausgeführt. 10 μ = 13,5 mm. Die Präparate sind in Sublimat fixirt.

Fig. 1—14 sind Leukocyten aus normalen Wundgranulationen. Die Zellen der Fig. 1, 2 und 3 sind nach Biondi, die Zellen der Fig. 14 mit Methylenblau, die übrigen mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Das Grün der Biondi'schen Färbung ist durch Blauschwarz ersetzt.

Fig. 1. Leukocyt mit einem Nucleolus und einem Einschluss neben dem Kern (vielleicht Centrosoma?).

Fig. 2. Eosinophiler Leukocyt, in Degeneration begriffen.

Fig. 3. Gruppe von Leukocyten. Die Kerne unterscheiden sich durch ihre Grösse, den Gehalt an Chromatin, die Anordnung der Chromatinklumpen in engeren oder weiteren Maschen. Eine Zelle enthält zwei Nucleolen.

Fig. 4. Zelle, in deren grossem Protoplasma zwei noch deutliche Einschlüsse enthalten sind.

Fig. 5. Kern 6/7,5 μ.

Fig. 6. Leukocyt mit zwei grossen Kernen, die anscheinend durch directe Theilung aus einem Kern hervorgegangen sind.

Fig. 7. Excentrische Lage des Kerns. Etwas hellerer Hof um den Kern. Grösse des Kerns 4,5/5,3 μ. Grösse der Zellkörper 7,5/9 μ.

Fig. 8. Kern 7,5/9,8 μ gross. Die grossen Klumpen im Inneren des Kerns bestehen zum Theil aus den Nucleolen. Die Natur dieser Zelle ist etwas zweifelhaft; indessen differirt der Kern kaum von den Kernen der Zelle in der nächsten Figur. Mit ihnen hat dieser Kern die sehr starke Kernmembran gemeinsam.

Fig. 9. Zweikerniger Leukocyt. Grösse der Kerne 6/8 μ und 6,5/9 μ. Kerne ovalär, chromatinreich, vielleicht vor der Durchschnürung fixirt.

Fig. 10—12. Leukocyten mit 3, 4 und 6 meist mittelgrossen Kernen und grossem Zellkörper (Fig. 12: 17/23 μ).

Fig. 13. Mutter- und Tochtersterne, Leukocyten angehörend. Die Kernfäden sind sehr plump, zum Theil conglutinirt. Die beiden Tochterzellen waren anscheinend in amöboider Bewegung begriffen.

Fig. 14. Sogen. Plasmazellen, Lage des Kerns excentrisch. Die Zellen der unteren Gruppe sind mit Hämatoxylin vorgefärbt. Um die Kerne

ist eine hellere Zone, indem sich der Zellleib besonders in den peripherischen Theilen sehr intensiv blau färbt und hier ein körniges Aussehen hat. Die Peripherie des Protoplasmas ist etwas gezackt.

Fig. 15 und 16 stammen aus tuberculösen Granulationen. Hämatoxylin-Eisenlackfärbung nach Heidenhain. Nachfärbung mit Eosin.

Fig. 15. Leukocyt mit ovalärem Kern (Grösse des Kerns 5,2/7,5 μ) aus der stark infiltrirten Umgebung eines Tuberkels.

Fig. 16. Granulationszellen aus einem Tuberkel, eine Zelle mit feinkörnig-hyperchromatischem Kern (Kerngrösse 7,5/16,5 μ), die andere Zelle mit blassem Kern (Grösse 7,5/12 μ). Beide Zellen sind durch eine breitere Brücke verbunden. Einzelne Fasern gehen von der Zelle aus, zum Theil scheinen sie sich an dieselbe anzulegen.

XII.

Blastomyceten und hyaline Degeneration*).

(Aus Dr. Unna's dermatologischem Laboratorium in Hamburg.)

Von Dr. Mario Pelagatti, Parma,

Assistenten an der dermatologischen Klinik der Universität Parma.
(Director Prof. V. Mibelli.)

(Hierzu Taf. V.)

In den letzten Jahren wurde die Aufmerksamkeit mehr und mehr auf gewisse bisher nicht beschriebene Gebilde gelenkt, welchen man in malignen Tumoren begegnet. Diese Gebilde haben sich wegen der mangelhaften Technik, welche nicht im Stande war dieselben zum Vorschein zu bringen, lange Zeit der Beobachtung der Forscher entzogen. Die Anschauungen der Gelehrten über deren Natur sind sehr verschieden. Die vorwiegende Majorität betrachtete diese neu gefundenen Gebilde für ein Degenerationsprodukt der Zellen, aber über die Art der Degeneration waren die Meinungen sehr getheilt, und man sprach von einer pseudocolloiden, amyloiden, mucinösen, hyalinen u. s. w. Degeneration.

*) Nach einem Vortrag, gehalten in der biologischen Gesellschaft zu Hamburg am 6. Juli 1897.

Doch fanden sich auch solche Forscher, die diese neu entdeckten Körperchen für eine Art von Parasiten hielten, woraus sich die parasitäre Theorie des Krebses entwickelt hat.

Ich halte es für überflüssig, an diesem Ort die verschiedenen Parteien aufzuzählen, in welche sich die Vertheidiger der parasitären Theorie getheilt haben. Es möchte den Rahmen unserer Aufgabe überschreiten, wenn wir uns auf die Wiedergabe der Beschreibungen aller phantastischen Parasiten einlassen wollten. Ich will mich daher nicht mit der Sporozoentheorie beschäftigen, sondern nur mit der in der neueren Zeit aufgekommenen Ansicht der Blastomycetennatur der fremdartigen Körper.

Die Ansicht, dass die Blastomyceten eine hervorragende Rolle in der Aetiologie des Krebses spielen, stammt aus einer Zeit, die kaum zehn Jahre zurückliegt, und ist von Prof. Sanfelice ausgesprochen worden. Strenge genommen gehört eigentlich das Verdienst der Priorität nicht Sanfelice, denn der erste, der gewisse Gebilde im Carcinom für Blastomyceten angesehen hat, war Russel[1]. Dieser Autor begnügte sich jedoch mit der einfachen Behauptung, ohne dieselbe mit beweisenden Argumenten oder genügenden Versuchen unterstützen zu können.

Busse[2] hat für eine sarcomähnliche, subperiostale Granulationsgeschwulst der Tibia einer 31jährigen Frau in einwandsfreier Weise den Nachweis einer pathoforen Hefeart geführt, die den Tod von Mäusen hervorrief.

Ueberdies liegen noch Befunde von Kahane[3] vor, der im Blute carcinomatöser Individuen Körper beschrieben hat, die er Anfangs für Coccidien ansah, später jedoch erklärte, er habe die Natur jener Parasiten unrichtig gedeutet, und identificirte dieselben mit Blastomyceten.

Sanfelice[4] gehört das Verdienst, zu allererst nachgewiesen zu haben, dass die Blastomyceten für Thiere pathofore Eigenschaften besitzen können; er glaubt, dass sie bei Thieren ähnliche maligne Tumoren erzeugen können, wie sie beim Menschen vorkommen. Er hat bei Hunden und Hühnern durch Inoculation von Blastomyceten epitheliale Neubildungen mit Metastasenbildung hervorrufen können, die den menschlichen epithelialen

Geschwülsten sehr nahe stehen. Bei der Untersuchung dieser Neubildungen hat er in grosser Zahl intra- oder extracellulär liegende Blastomyceten gefunden, die er in sehr eingehender Weise beschrieben hat. Die analogen Versuchen von Mafucci und Sileo[5] haben zu denselben Resultaten geführt, und dienten so zur Bestätigung der Sanfelice'schen Befunde.

Fast gleichzeitig hat Roncali[6] in einer Arbeit über ein Adenocarcinom des Ovariums im Gewebe liegende Parasiten beschrieben, welche er mit den Blastomyceten von Sanfelice identificirt hat.

Mehrere Autoren haben es unternommen, die histologischen Befunde Roncali's nachzuprüfen; so hat Aievoli[7] Blastomyceten in einem Mammacarcinom gefunden, d'Anna[8] hat von 69 untersuchten Epitheliomen in vier parasitenähnliche Gebilde gefunden, wie sie die obengenannten Autoren beschrieben haben. Es ist dies allerdings keine grosse Zahl im Verhältniss zur grossen Zahl der untersuchten Fälle.

Glücklicher wie d'Anna war in seinen Untersuchungen Binaghi[9], dem es unter 53 Epitheliomen in 40 Fällen Blastomyceten nachzuweisen gelungen ist.

Aber das Vorkommen von Blastomyceten beschränkt sich nicht ausschliesslich auf die carcinomatösen Neubildungen; Secchi[10] will dieselben im Aknekeloid gefunden haben.

Aus der Gesammtheit aller dieser Arbeiten scheinen mir nur zwei Thatsachen hervorzugehen. Erstens, dass es verschiedene, für Thiere pathofore Blastomycetenarten giebt, zweitens, dass in Carcinomen und anderartigen Geschwülsten Gebilde vorhanden sein können, entweder extra- oder intracellulär, welche durch ihre Form den Blastomyceten ähnlich sind. Doch ist es absolut nicht bewiesen, dass die Blastomyceten beim Menschen maligne Tumoren erzeugen können, und dass die in diesen Neugebilden befindlichen Körperchen Blastomyceten seien. In der That ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass die bei Thieren erzeugbaren malignen Neugebilde mit den beim Menschen vorkommenden identisch sind; eher könnte man annehmen, dass dieselben aus Entzündungsprozessen hervorgehen, weil uns doch die Versuche von Mafucci und Sileo gezeigt haben, dass die durch Blastomyceten verursachten Tumoren keine Neigung zu

einem fatalen Ausgang haben, sondern eine Tendenz zur Vernarbung besitzen.

Die specifische Färbbarkeit, welche von den Anhängern der Ansicht, dass die Blastomyceten mit den in Carcinomen gefundenen Gebilden identisch wären, zur Unterstützung ihrer Theorie herangezogen wird, existirt nicht. Im Gegentheil verhalten sich die Blastomyceten einerseits, und die in malignen Tumoren gefundenen Gebilde andererseits ganz verschieden zu den Farbstoffen. Dies zu beweisen ist der Zweck meiner bescheidenen Arbeit, und ich werde mich reichlich belohnt fühlen, wenn sie zur Klärung der Frage etwas beitragen wird.

Meine Absicht ist es nun, mit einander zu vergleichen, wie die Blastomyceten in Reincultur, und die fraglichen Körperchen des Carcinoms (die supponirten Parasiten) sich gegenüber den verschiedenen Farbstoffen verhalten. Im Falle die Blastomyceten mit diesen Krebskörperchen identisch wären, dürften wir keinen Unterschied in ihrem Verhalten finden. Von den zahlreichen von mir untersuchten pathologischen Objecten waren es nur sechs, die zum eingehenderen Studium benutzt wurden; alle diese wurden aus dem Lebenden entfernt.

1. Ein Carcinom der Fusssohle.
2. Rhinosklerom des Gaumens*).
3. Epitheliom der Oberlippe.
4. Aknekeloid des Nackens.
5. Scrofuloderma.
6. Hypertrophische Condylomata acuminata der Vulva.

Zum Vergleich dienten zwei verschiedene Blastomycetenculturen. Eine habe ich aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Königl. Universität zu Parma durch die Güte des Herrn Dr. Folli erhalten. Dieselbe wurde aus einer zufälligen Verunreinigung einer alten Culturröhre gewonnen. Die andere wurde mir von Herrn Dr. Brazzola aus Bologna zugesendet; sie wurde aus der Nasenhöhle eines Pferdes gezüchtet.

Die obengenannten pathologischen Objecte — mit Ausnahme

*) Im Gewebe des Rhinoskleroms haben schon C. Pelizzari (Archivio d. Scoala d'Anat. patol. di Firenze, 1883) und V. Mibelli (Monatshft. f. prakt. Derm. 1889) Gebilde beschrieben, diese für Hyalin erklärt haben.

der Condylomata, welche in Paraffin eingeschlossen wurden — waren in Alkohol gehärtet, und in Celloidin eingebettet. Ebenso wurden auch die Agarculturen der Blastomyceten behandelt, ausserdem wurden natürlich auch Strichpräparate in der gewöhnlichen Weise verfertigt.

Es wurden acht verschiedene, zumeist von Unna angegebene Färbungsverfahren angewendet.

I.

Carbolfuchsin 5 Minuten, Wasser, polychromes Methylenblau 5 Minuten, Wasser, Alkohol, Oel, Balsam.

II.

Polychromes Methylenblau 10 Minuten, Wasser, rothes Blutlaugensalz (2 pCt.) 5 Minuten, Wasser, Alkohol, Oel, Balsam.

III.

Magentaroth (2 pCt.) 5 Minuten, Wasser, Wasserblau-Tanninlösung (nach Unna von Grübler) 5 Minuten, Wasser, Alkohol, Oel, Balsam.

IV.

Wasserblau-Tanninlösung 5 Minuten, Wasser, Carbolfuchsin 5 Minuten, Wasser, Alkohol mit einem Jodkrystall auf's Schälchen 2 Minuten, Alkohol, Oel, Balsam.

V.

Polychromes Methylenblau 10 Minuten, Wasser, Alkohol mit einem Jodkrystall auf's Schälchen 5 Minuten, Alkohol, Oel, Balsam.

VI.

Säurefuchsinlösung (2 pCt.) 10 Minuten, Wasser, gesättigte wässerige Lösung von Pikrinsäure 5 Minuten, gesättigte spirituöse Lösung von Pikrinsäure 3 Minuten, Alkohol, Oel, Balsam.

VII.

Polychrome Methylenblaulösung 10 Minuten, Wasser, concentrirte (33procentige) wässerige Tanninlösung, durch einige Körner Säurefuchsin portweinroth gefärbt, 15 Minuten, Wasser, Alkohol, Oel, Balsam.

VIII.

Starke Vorfärbung mit Hämatoxylin (Delafield), Wasser, Safraninlösung (2 pCt.) 10 Minuten, Wasser, concentrirte wässerige Tanninlösung 5 Minuten, Wasser, Alkohol, Oel, Balsam.

Mittelst der angeführten Färbungsverfahren habe ich gleichzeitig die zu untersuchenden pathologischen Objecte und die ebenfalls in Celloidin eingeschlossenen Blastomycetenculturen behandelt. In allen sechs für die histologische Untersuchung herangezogenen Objecten habe ich jene Gebilde aufgefunden, die auf Grund ihrer Morphologie, mit den von Roncali, Binaghi

u. A. beschriebenen Carcinomparasiten identisch zu sein schienen. Sie waren nicht in allen untersuchten Geweben in gleich grosser Zahl vorhanden. Am zahlreichsten traf ich sie im Carcinom der Fusssohle, und im Rhinosklerомgewebe an, weniger zahlreich in den anderen Stücken, am spärlichsten im Aknekeloid des Nackens.

Diese Gebilde sind von verschiedener Grösse, zumeist von rundlicher Form, mehr oder weniger zahlreich je nach der Verschiedenheit der untersuchten Stellen. Meistens sind sie in Zellen eingeschlossen, doch findet man sie auch nicht selten im freien Zustande. Die Zahl der in einer Zelle eingeschlossenen Körperchen ist sehr abwechselnd. Es ist schwer, die maximale Zahl zu bestimmen; in einigen Fällen gelang es mir bis zu 20 in einer Zelle zu zählen. Je grösser die Quantität der Kügelchen, desto kleiner sind sie. Einmal füllen sie die ganze Zelle aus, ein anderesmal nur einen Theil derselben. Oft sind die Kügelchen gegen einander gedrückt, verlieren dadurch ihre sphärische Form, und nehmen eine polyedrische an, so dass ihre Gesammtmasse ein mosaikartiges Bild darbietet. Gewöhnlich ist der Kern der Zelle auch sichtbar, und nach der Peripherie gedrängt. Manchesmal findet sich derselbe in der Mitte der Zelle, von mehreren Körperchen umgeben, durch den Druck in seiner Gestalt verändert. In jenen Fällen, wo die ganze Zelle von einem einzigen Individuum ausgefüllt ist, sitzt der Kern wie ein kleines halbmondförmges Knötchen dem Körperchen auf. Die freien Kugeln sind fast immer von einander scharf getrennt; nur ausnahmsweise sind sie zu zweien oder zu dreien vereinigt. Diese Formen dürfen nicht als aus Knospenbildung hervorgegangen erklärt werden, sondern man muss annehmen, dass in Folge irgend einer Ursache die Grenzen von 2 oder 3 Kügelchen sich mit einander verklebten. Diese Verklebung kann nicht nur zwischen den freien Formen, sondern auch zwischen den intracellulären Individuen stattfinden.

Wie gesagt, ist die kuglige Form dieser Gebilde am häufigsten, doch ist dies durchaus keine allgemeine Regel, und es ist gar nicht schwer, halbmondförmige oder ovale, Achter-, Kleeblatt- oder cylindrische Formen zu finden, immer scharf umgrenzt.

Diese verschiedenen Bildungen hängen, meiner Ansicht nach, von lateralen Druckverhältnissen ab, und können nicht als verschiedene Entwickelungsstadien von Parasiten gedeutet werden. Ausserdem kommen noch Körper von unregelmässiger Form, mit unregelmässigem Rande und knopfähnlichen Auftreibungen vor; dieselben sind wahrscheinlich ältere Gebilde, die ihren Entwickelungsgang beendigt haben. Mit Hülfe einiger der angewandten Färbungsmethoden gelingt es zwei, manchesmal drei verschieden gefärbte Zonen zu unterscheiden: einen centralen, am stärksten gefärbten Theil, und eine peripherische, viel heller gefärbte Zone. Diese zum Vorschein zu bringen, eignen sich die Methoden II, V und VII. Durch die letztere wird die peripherische Zone besonders scharf hervorgehoben. Ich glaube, dass die letztere nicht als eine einfach- oder doppeltcontourirte Membran aufzufassen ist, sondern sie entsteht einfach dadurch, dass der äusserste Theil der Körperchen aus irgend einem Grunde weniger färbbar ist als der centrale.

Es scheint mir überflüssig zu sein, noch nähere Beweise dafür anzuführen, dass die von mir in verschiedenen pathologischen Geweben gefundenen Gebilde mit denen von Roncali, Binaghi und Aievoli als Blastomyceten beschriebenen identisch seien. Es kann sich jeder von der vollständigen Gleichheit derselben überzeugen, der die Abbildungen der genannten Autoren mit den meinigen vergleicht.

Sehen wir nun, wie die Blastomycetenculturschnitte sich zu den beschriebenen Färbungen verhalten. Um die Sache am klarsten darzulegen, würde eine tabellarische Zusammenstellung am zweckmässigsten sein.

Verhalten der in den pathologischen Geweben gefundenen Gebilde.	Verhalten der Blastomycetencultur-Schnitte.
I. Carbolfuchsin — polychromes Methylenblau.	
Die Kügelchen sind schön dunkelroth, glänzend; das übrige Gewebe blau (Fig. 1).	Die Blastomyceten besitzen eine in's Blaue übergehende, stark violette Kapsel, der centrale Theil ist hellviolett, in vielen Zellen ist derselbe ganz ungefärbt.

II.

Polychromes Methylenblau — rothes Blutlaugensalz.

Der centrale Theil ist dunkelblau-violett, umgeben von einer viel helleren peripherischen Zone. Das übrige Gewebe ist hellviolett (Fig. 2).

Es gelingt sehr schwer mit dieser Methode die Blastomyceten zu färben. Nach langer Einwirkung der Farbstoffe färbt sich die Kapsel violett, der centrale Theil bleibt immer ungefärbt.

III.

Magentaroth — Wasserblau.

Die Gebilde springen als weichselrothe Körper scharf hervor aus dem hellblau gefärbten Gewebshintergrund (Fig. 3).

Auch mit dieser Methode färben sich die Blastomyceten äusserst schwach, nur die Kapsel ist hellviolett.

IV.

Wasserblau — Carbolfuchsin — Jod.

Die Körperchen färben sich schön scharlachroth, das übrige Gewebe ist von meergrüner Farbe (Fig. 4).

Die Blastomyceten färben sich sehr stark gleichmässig dunkelviolett.

V.

Polychromes Methylenblau — Jod.

Das Innere der Körperchen färbt sich stark dunkelblau, die äussere Schicht hellblau, das umgebende Gewebe ist grün (Fig. 5).

Die Kapsel der Blastomyceten ist von violetter Farbe, der centrale Theil fast ungefärbt.

VI.

Säurefuchsin — Pikrin — Pikrin.

Das Gewebe ist durch Pikrin gelb gefärbt, die Körperchen heben sich in glänzender purpurrother Farbe ab (Fig. 6).

Die Blastomyceten färben sich gleichmässig citronengelb.

VII.

Polychromes Methylenblau — Säurefuchsin — Tannin.

Mit Hülfe dieser Methode sind alle Einzelheiten der Körperchen am schönsten darstellbar. Die Körperchen fallen in schöner violetter Farbe in das Auge des Beobachters, umgeben von einer helleren, in's Rosarothe übergehenden Zone. Das übrige Gewebe ist blau (Fig. 7).

Es ist ausschliesslich die Kapsel der Zelle violett gefärbt, das Innere ungefärbt.

VIII.

Hämatoxylin — Safranin — Tannin.

Das Gewebe ist braunviolett, die Körperchen purpurroth.	Die Färbung geht sehr langsam und schwer vor sich. Nur die Kapsel nimmt eine braunviolette Farbe an.

Aus dieser Zusammenstellung geht klar hervor, dass die Blastomyceten und die Körperchen im Carcinom grundverschiedene Gebilde sind, grundverschieden in ihrem Verhalten den Farbstoffen gegenüber. Die Blastomyceten färben sich mehr in der Weise, wie das Gewebe, und nicht wie die in demselben liegenden Körperchen. Sie nehmen bei der Behandlung mit den oben angegebenen combinirten Färbungsverfahren zumeist beide Farben an, wodurch eine Mischfarbe entsteht (Ausnahme bildet die Säurefuchsin-Pikrin-Pikrin-Methode). Die im Gewebe liegenden Körperchen besitzen immer nur zu der einen oder anderen Farbe — sei sie alkalisch oder sauer — eine besondere Affinität, nehmen in Folge dessen immer eine einfache klare Färbung an, die durch die Gegenfärbung nicht mehr verändert wird (nur bei Jodnachbehandlung). Auch bei der von Sanfelice angegebenen Methode, mit welcher sich die Blastomyceten specifisch färben lassen sollen, nehmen die Blastomyceten eine Mischung der rothen und grünen (Safranin und Malachitgrün) Farbe an, während die Körperchen im Gewebe sich grün färben. Auch ist zu bemerken, dass die Blastomyceten sich nicht mit allen Farben gleich leicht färben; einige lassen sie beinahe ganz ungefärbt. Und wenn sie sich färben lassen, so thun sie das in einer von dem im Gewebe liegenden Körperchen ganz abweichenden Weise; es bleibt nicht der peripherische, sondern der centrale Theil heller oder ungefärbt.

Ich stütze mich also auf die Verschiedenheit in der färberischen, d. h. chemischen Reaction, wenn ich behaupte, dass die Blastomyceten mit den in verschiedenen pathologischen Geweben vorkommenden Körperchen nicht identisch sind. Wenn die letzteren auch Blastomyceten wären, so müssten sie sich gegenüber den Färbungsverfahren ebenso verhalten wie diese, wenn nur nicht die Anhänger der Parasitentheorie annehmen, dass die in das Gewebe eingedrungenen Blastomyceten sich in ihrem Chemismus ändern. Dass die Krebskörperchen keine Blastomy-

ceten sind, scheint mir ganz klar bewiesen zu sein. Doch könnten sie anderweitigen Parasiten entsprechen. Es giebt aber andere Thatsachen, die diese Hypothese zu entkräften im Stande sind, und die eher dafür sprechen, dass die Körperchen ein Degenerationsprodukt von Zellen und keine Parasiten sind. Die Thatsache, dass ich diese Körperchen nicht nur im Krebs, sondern auch im Aknekeloid, im Condyloma acum., im Rhinosklerom und Scrofuloderma-Gewebe gefunden habe, von welchen beiden letzteren wir den nunmehr unbestreitbaren Erreger kennen, muss unbedingt zum Verwerfen der Parasitentheorie führen. Es ist schwer verständlich, in welcher Weise derselbe Parasit so verschiedene Krankheitsprozesse hervorrufen könnte, wie das Carcinom, das Rhinosklerom und das Scrofuloderma. Es muss auch für ausgeschlossen betrachtet werden, dass diese Körper die Ursache der epithelialen Wucherung seien, weil ich dieselbe in allen untersuchten pathologischen Objecten immer nur im Bindegewebe gefunden habe.

Ich bin nicht der erste und einzige der dies ausgesprochen hat, es behaupten vielmehr auch die citirten Autoren, erklärte Anhänger der Blastomycetentheorie, dass die meisten und typischsten dieser Gebilde sich im Bindegewebe und nicht im Epithel finden. Damit will ich nicht ausschliessen, dass auch in den Epithelzellen sich Gebilde von derselben Natur vorfinden können, weil doch auch diese Degenerationen anheim fallen, die denen in Bindegewebszellen sich abspielenden ähnlich sind. Aber, dass diese Gebilde auch keine Parasiten sind, sondern eine Art von hyaliner Degeneration darstellen, wurde schon von Unna bewiesen. Ich habe sie nur im Bindegewebe beobachtet, und zwar in einer speciellen Art von Zellen, welche Unna, der sie zuerst einem eingehenden Studium unterzogen hatte, Plasmazellen genannt hat. Diese Zellen sind am besten an Präparaten, welche mittelst der Methoden I, II, V, VII behandelt sind, zu studiren. Die Plasmazellen sind, wie bekannt, Bindegewebszellen, welche sich durch Fehlen der Ausläufer und durch grösseren Protoplasmareichthum von den anderen Bindegewebszellen unterscheiden, in welchem Protoplasma das Granoplasma über das Spongioplasma vorwiegt. Diese Zellen sind für die chronischen Entzündungsvorgänge charakte-

ristisch, und es sind eben bei jenen Prozessen die sogenannten Blastomyceten zu finden, welche mit einer chronischen Entzündung einhergehen. Die in Frage stehenden Gebilde sind nichts weiteres, als das Produkt einer specifischen Art von Zelldegeneration, der hyalinen Degeneration.

Die hyalinen Kugeln sind wahrscheinlich Körper, die mit dem Fibrin manche Analogie zeigen, und die ebenfalls wie das letztere aus eiweissartigen Substanzen hervorgehen. Sie werden weder von Säuren, noch von Alkalien angegriffen, nehmen specifische Färbungen an, welche sie von allen anderen Arten von Zelldegenerationen unterscheiden. Besonders grosses Gewicht lege ich auf die Thatsache, dass die hyalinen Kugeln dem Einwirken von Säuren und Alkalien widerstehen, weil manche Autoren zum Beweis für die Parasitennatur der hyalinen Körper sich auf diese Eigenschaft derselben stützen. Diese Alkali- und Säurefestigkeit besitzen nicht nur diejenigen Gebilde, die in Folge ihrer Form mit Blastomyceten verwechselt werden können, sie ist vielmehr auch jenen Formen von hyaliner Degeneration eigen, welche, wie es d'Anna sehr richtig hervorhebt, in keinem Fall als Parasiten gedeutet werden können.

Unna[11] theilt das Hyalin des Carcinoms in neun Klassen. Die erste enthält die Degeneration der Bindegewebszellen, die anderen acht sind alle Abarten der hyalinen Degeneration der Epithelien. Sie unterscheiden sich nur durch morphologische Kennzeichen und durch den Grad ihrer Entwickelung. Wir müssen nun in unserem Falle von einer hyalinen Degeneration und nicht von Blastomyceten sprechen. Die Unterschiede in der Grösse, in der Gruppirung und in der Form dieser Gebilde erklärt sich aus den verschiedenen Phasen der Degeneration. In seltenen Fällen wandelt sich das ganze Zellprotoplasma gleichzeitig in eine hyaline Masse um, zumeist jedoch nur an einem oder mehreren Punkten der Zelle. Diese Stellen bilden den Ausgangspunkt der hyalinen Körperchen, das umgebende Protoplasma fällt allmählich dieser Degeneration anheim, und so wächst das hyaline Körperchen immer mehr durch die Ablagerung von neuer Substanz an ihrer Peripherie. Der Zellkern wird immer mehr gegen den Rand der Zelle gedrängt. Es kommt dann ein Stadium, in welchem die immer

mehr wachsenden hyalinen Massen keinen Platz mehr im Innern der Zelle finden, die Zelle wird gesprengt, und die Kugeln liegen frei inmitten des Gewebes. Es geschieht manchesmal, dass zwei oder mehrere hyaline Kugeln im Innern der Zelle bis zur Berührung an einander rücken, verkleben, und man könnte glauben, dass eine aus Gemmation der anderen hervorgehe. Das ist aber nicht der Fall. Auch der Unterschied in der Färbbarkeit des centralen Theiles und der peripherischen Zone scheint mir ein Beweis zu sein, dass der äusserste Theil der zuletzt geformte ist. Er stellt eine jüngere Phase der Entwickelung dar, wie der innere; er behält noch einige Eigenschaften des Protoplasmas aus dem er entstanden ist, und ist daher minder intensiv gefärbt.

Aus meinen Untersuchungen lassen sich die folgenden drei Schlüsse ziehen, welche ich für wichtig halte:

1. Die in Carcinomen vorkommenden kugligen Gebilde sind keine Blastomyceten, sondern das Produkt einer Zelldegeneration.

2. Diese Degeneration ist die hyaline Degeneration.

3. In den von mir untersuchten Objecten kommen die hyalinen Kugeln als Umwandlung einer speciellen Art von Bindegewebszellen vor, nehmlich der Plasmazellen.

Zum Schluss meiner Arbeit ist es mir eine angehme Pflicht, Herrn Dr. Unna meinen besten Dank auszusprechen für Arbeitsgelegenheit im Laboratorium, und für seine Unterstützung, die er mir durch Rath und That zu Theil werden liess.

(Aus dem Italienischen übersetzt von C. Beck-Budapest.)

Literatur.

1. Russel, An address on a characteristic organism of cancer. Brit. Med. Journ. 1890.
2. Busse, Ueber parasitäre Zelleneinschlüsse und ihre Züchtung. Centralbl. für Bakt. Bd. XVI. 1896. — Ueber Saccharomycosis hominis. Dieses Archiv. Bd. 140.

3. Kahane, Ueber das Vorkommen lebender Parasiten im Blute und in Geschwulstzellen bei Carcinomatosen. Centralbl. für Bakt. 1894. — Weitere Mittheilung u. s. w. 1894. — Notiz, betreffend das Vorkommen von Blastomyceten in Carcinomen und Sarcomen. 1895.
4. Sanfelice, Ueber eine für Thiere pathogene Sprosspilzart und über die morphologische Uebereinstimmung, welche sie bei ihrem Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebscoccidien zeigen. Centralbl. für Bakt. Bd. XVII. 1895. — Sull' azione patogena dei blastomicete come contributo all' etiologia dei tumori maligni. Policl. p. 204. 1895.
5. Maffucci e Sileo, Blastomicete patogena con inclusione della stessa nelle cellule dei tenute patologici. Policlinico. 1895. — Nuovo contributo alla patologia di un blastomicete. Policlinico. 1895.
6. Roncali, Sopra particulari parossati ruoverenti in un adeno carcinoma (papilloma infettante) della ghiandola ovarica. Policlinico. p. 183. 1895.
7. Aievoli, Osservazioni preliminari sulla presenze di blastomicete nei neoplasmi. Policlinico. 1895.
8. D'Anna, I blastomiceti negli epiteliomi. Policlinico. p. 471. 1895.
9. Binaghi, Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in den Epitheliomen und ihre parasitäre Bedeutung. Zeitschr. für Hygieine und Infectionskrankheiten. 1896.
10. Secchi, Das Vorkommen von Blastomyceten bei der Keloidakne. Monatshefte. 1896. S. 509.
11. P. Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. S. 703.

XIII.

Zur Frage der Pepsinverdauung.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Berlin.)

Von Dr. Wilhelm Croner,
Assistenzarzt an der Kgl. Universitäts-Poliklinik zu Berlin.

Von jeher hat die Frage, in welcher Weise die fermentativen Prozesse von den gewählten Versuchsbedingungen: der Temperatur, der Concentration, der Quantität des Ferments abhängig sind, das Interesse wachgerufen. Wiederholt sind Versuche gemacht worden, Gesetzmässigkeiten in dieser Richtung zu ermitteln.

Als Maassstab für die Intensität eines Fermentationsvorganges kann man natürlich nur die Quantität des ceteris paribus gebildeten Produktes der Fermentation benutzen. Allein beim Versuche diese festzustellen, stösst man auf grosse und nur schwer oder überhaupt nicht zu überwindende Schwierigkeiten. Am einfachsten ist das Verhältniss noch bei denjenigen Fermentationen, bei welchen eine glatte Spaltung stattfindet.

Lässt man z. B. Emulsin auf Amygdalin einwirken, so spaltet sich dieses glatt in Blausäure, Bittermandelöl und Traubenzucker. Sowohl die Blausäure als den Traubenzucker können wir mit Sicherheit und Genauigkeit bestimmen, und es ist kein Zweifel, dass die Quantität dieser Produkte der Intensität des Fermentvorganges entspricht.

Jedoch schon bei den saccharificirenden Prozessen stossen wir auf Schwierigkeiten. Lassen wir Speichel auf Amylum wirken, so bildet sich nicht ein Umsetzungsprodukt, sondern mehrere. Die Stärke geht durch verschiedene Dextrine hindurch in Maltose und schliesslich zum Theil in Traubenzucker über. Wir können diese Produkte nicht einzeln bestimmen, und wenn wir es auch könnten, so wäre damit nicht viel gewonnen, da eine erkennbare Beziehung der einzelnen Produkte zu der Intensität des Fermentvorganges nicht nachweisbar ist. Bei

dieser Sachlage begnügt man sich gewöhnlich mit einer Bestimmung der Reductionskraft der erhaltenen Lösungen für Kupferoxyd in alkalischer Lösung, obwohl es sehr zweifelhaft ist, ob diese in der That der Intensität des Fermentvorganges ganz parallel ist.

Eine neue Complication, welche gerade in praktischer Beziehung von besonderer Wichtigkeit ist, tritt bei der Erforschung der Verhältnisse der peptischen Verdauung ein. Hier haben wir es mit einem zusammengesetzten Ferment zu thun. Weder das Pepsin an sich wirkt auf Eiweiss verdauend ein, noch die Salzsäure an sich, sondern nur beide zusammen; und es ist durchaus noch nicht sicher, ob nicht ein ganz bestimmtes relatives Verhältniss zwischen beiden Factoren am geeignetsten wirkt. Bei Versuchen über die Pepsinverdauung bleibt also nichts übrig, als die Relation zwischen beiden zu variiren. Dafür liegt andererseits — wie aus den folgenden Ausführungen hervorgehen wird — die Frage, inwieweit man aus der Quantität der Verdauungsprodukte einen Rückschluss machen kann auf die Intensität des Verdauungsvorganges, und inwiefern man zu einem zahlenmässigen Ausdruck hierfür gelangen kann, günstiger.

Werfen wir einen Blick auf die Methoden, welche man zur Beurtheilung der peptischen Verdauung benutzt hat.

Die einfachste Methode ist diejenige von Brücke[1]), welcher die Intensität der Pepsinverdauung aus der Zeit berechnet, in welcher eine Fibrinflocke in der Verdauungsflüssigkeit gelöst wird. Grützner[2]) färbt das Fibrin mit Carmin, quellt es mit 0,1 procentiger Salzsäure und thut es in die Verdauungsflüssigkeit. Aus der Schnelligkeit, mit welcher letztere sich roth färbt, berechnet er die verdauende Wirkung. Beide Methoden sind für praktische Zwecke, bei denen es nur auf eine annähernde Bestimmung ankommt, wohl ausreichend; für genauere wissenschaftliche Untersuchungen sind sie jedoch unvollkommen; die erstere schon deshalb, weil niemals eine vollkommene Auflösung des Fibrins erfolgt. Aehnliche Mängel haften der Methode von

[1]) Sitzungsbericht der Wiener Akademie der Wissenschaften. Bd. XXXVII. S. 131.

[2]) Archiv für die ges. Physiologie. Bd. VIII. S. 452.

Grünhagen[1]) an, welcher in einen Trichter Fibrin bringt, welches in 0,1 procentiger Salzsäure gequollen ist, sodann die zu untersuchende Flüssigkeit darauf giesst und den Pepsingehalt aus der Schnelligkeit der Filtration und der Lösung des Fibrins berechnet.

Schütz[2]) empfiehlt im Polarisationsapparat die Menge von Pepton zu bestimmen, welche die pepsinhaltige Flüssigkeit in einer bestimmten Zeit aus einer bestimmten Menge, in vorgeschriebener Weise hergerichteten, Eiweisses bildet. Die Methode setzt vollkommene Abwesenheit von Eiweisskörpern voraus und ist auch nur unter bestimmten Säureverhältnissen anwendbar. Es sei dabei erwähnt, dass Schiff[3]) das Pepton derart berechnete, dass er es nach Entfernung der noch fällbaren Eiweisskörper auf ein bestimmtes Volumen brachte und dann das specifische Gewicht bestimmte.

Klug[4]) bestimmt in seiner Arbeit über Pepsinverdauung Albumose und Peptone wiederum nach einer anderen Methode. Das Digestionsgemisch wird neutralisirt und aufgekocht, so von Albumin und Acidalbumin befreit. Vom Filtrat werden 4 ccm mit 2 ccm Natronlauge und 6 Tropfen 10procentiger Kupfersulfatlösung versetzt, durchgeschüttelt, und im Filtrat die Intensität der Biuretreaction spectrophotometrisch untersucht. Es wäre vielleicht möglich, aus dem Wägen des Eiweisses und des Rückstandes einen Schluss auf die Grösse der peptischen Verdauung zu schliessen; dem steht jedoch das Vorhandensein des Syntonins entgegen, welches nicht als Verdauungsprodukt angesehen werden darf. Die Methode ist nur in Ausnahmefällen zulässig, so bei der Caseinverdauung, da sich hierbei kein Syntonin bildet. Hervorzuheben ist noch eine Methode von Mette[5]), welcher, um dem Uebelstande entgegen zu treten, dass sich bei der Verdauung die Oberfläche des Eiweisses verkleinert, Röhren von 1—2 mm Durchmesser mit flüssigem Hühnereiweiss füllt, das Eiweiss durch Erhitzen der Röhren in siedendem Wasser

[1]) Archiv für die ges. Physiologie. Bd. V. S. 435.
[2]) Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. IX. S. 577.
[3]) Schiff, Leçons. II. p. 402.
[4]) Ungar. Archiv für Med. III. S. 87.
[5]) Archiv des sciences biol. 1894. I. p. 142.

coagulirt, sodann 10—12 mm lange Stücke der Röhre abschneidet und sie auf 10 Minuten in die zu prüfende Flüssigkeit bringt. Die Auflösung des Eiweisses kann darin nur von zwei Flächen her erfolgen, und diese bleiben während des ganzen Versuches unverändert. Nach Ablauf der Zeit misst man die Länge des nicht gelösten Eiweisscylinders. Auch diese Methode ist nicht ganz einwandsfrei, da, wenn die Messung exact sein soll, die Verdauung des Eiweisses im Cylinder in vollkommen gleichmässiger, paralleler Weise sich vollziehen müsste.

Um daher genaue Resultate zu erzielen, thut man am besten das verdaute Eiweiss nach Ausschaltung des Syntonins zu bestimmen; am einfachsten geschieht dieses durch Ermittelung des Stickstoffgehaltes.

Da ich diese von uns in einer Reihe von Versuchen angewendete Methode weiter unten näher besprechen werde, so erübrigt es an dieser Stelle auf ihre Vorzüge näher einzugehen. Nur einigen Einwänden, welche vielleicht erhoben werden könnten, will ich entgegentreten. Dem Einwurf, dass neben den Albumosen auch Peptone entstehen können, lässt sich leicht unter Hinweis auf die kurze Zeit der Digestion begegnen. Dass aber verschiedene Albumosen entstehen können, ist vollkommen irrelevant, da die Albumosen, so viel wir wissen, für den Organismus gleichwerthig sind; ausserdem entstehen aber bei der kurzen Digestion fast nur primäre Albumosen.

Das angegebene Verfahren ist auf Vorschlag von E. Salkowski in einer Reihe von Arbeiten zur Anwendung gelangt. In einer Arbeit, welche über den Einfluss des Saccharins auf die Verdauung des Eiweisses Klarheit verschaffen sollte, benutzte Salkowski[1]) noch hartgekochtes, feingehacktes und möglichst gleichmässig gemischtes Eiereiweiss. Vom Fibrin sah Salkowski bereits ab, weil „Fibrin nicht zur menschlichen Nahrung dient, und eine Verallgemeinerung von Fibrin auf das Eiweiss der Nahrung überhaupt doch nicht ohne Weiteres zulässig erscheint“. Nach einer Digestion von 22 Stunden wurde die erhaltene Lösung sammt dem noch ungelöst gebliebenen Rest unter Herstellung genau neutraler Reaction zum Sieden erhitzt, die Flüssigkeit nach dem Erkalten auf 150 ccm aufge-

[1]) Dieses Archiv. Bd. 120. S. 351.

füllt, durch ein trockenes Filter filtrirt, vom Filtrat 25 ccm abgemessen, und dann der Stickstoff bestimmt, hieraus mit Multiplication mit 6,25 das peptonisirte Eiweiss berechnet. Derselben Methode bediente er sich in einer gemeinschaftlich mit Kumagawa[1]) ausgeführten Arbeit über den Begriff der freien und gebundenen Salzsäure im Mageninhalt.

In einem weiteren Versuche, bei dem es sich um die Feststellung der Frage handelte, ob überhaupt, und welchen Einfluss die Gegenwart von Amidosäure in Verdauungssalzsäure auf die Verdauung ausübt[2]), nahm er statt des coagulirten, flüssiges Hühnereiweiss. Hierdurch wollte er dem Einwand begegnen, dass das feste Eiweiss ungleichmässig angegriffen wird. Da in der Flüssigkeit die Albumosebildung an allen Stellen gleichzeitig und gleichmässig vor sich geht, so ist ein häufiges Umschütteln der Kolben nicht erforderlich, es kann von einem ungleichmässigen Angegriffensein des Eiweisses nicht die Rede sein. Salkowski macht zu Gunsten der von ihm früher angewendeten Methode allerdings die Einschränkung, dass die Fehler, wie aus seinen Doppelbestimmungen ersichtlich, nur minimale sein können. Zur Herstellung des Verdauungssubstrats wurden 100 ccm Hühnereiweiss mit dem gleichen Volumen Wasser durchgeschüttelt, genau mit Salzsäure neutralisirt, durch Leinewand colirt, wobei die anfangs trübe Flüssigkeit nochmals zurückgegossen wurde. Es resultirte eine von allen sichtbaren Flocken freie, schwach opalescirende Flüssigkeit.

Nach demselben Verfahren arbeitete Bertels[3]) in seinen Versuchen „Ueber den Einfluss des Chloroforms auf die Pepsinverdauung“ und später Dubs[4]) in einer gleichfalls auf Salkowski's Anregung ausgeführten Arbeit, welche dasselbe Thema weiter verfolgte.

Die Methode konnte als einwandsfrei gelten, bis sich herausstellte, dass im Albumen des Eies noch ein anderer stickstoffhaltiger Körper vorhanden ist. Neumeister[5]) beschrieb

[1]) Dieses Archiv. Bd. 122. S. 235.
[2]) Dieses Archiv. Bd. 127. S. 501.
[3]) Dieses Archiv. Bd. 130. S. 497.
[4]) Dieses Archiv. Bd. 134. S. 519.
[5]) Zeitschr. für Biologie. N. F. Bd. 9. S. 369.

als erster eine von den früher bekannten verschiedene Proteinsubstanz, die er unter der Benennung „Pseudopepton“ zur Gruppe der Eiweisskörper rechnete. Er isolirte dieselbe aus dem Hühnereiweiss und beschrieb sie rücksichtlich der wichtigsten qualitativen Reaction. Er bereitete seine Substanz, indem er das Filtrat von dem auscoagulirten Eiweiss mit Ammoniumsulphat sättigte, nach der Auspressung den entstandenen Niederschlag in etwas Wasser löste, und nach anhaltender Dialyse der erhaltenen Lösung dieselbe mit Alkohol unter Erwärmung niederschlug.

Ohne die Angaben Neumeister's zu kennen, fand E. Salkowski[1]) dieselbe Substanz im Albumen des Hühnereies und beschrieb sie als eine eigenthümliche Albumose, welche beim Eindampfen der Lösung auf dem Wasserbade sehr leicht in eine völlig unlösliche Form übergeht, die man wohl als die Anhydridform ansehen kann.

Gleichfalls ohne die Angaben Neumeister's zu kennen, begegnete C. Th. Mörner[2]) derselben Substanz bei Untersuchung des im Hühnereiweiss vorkommenden Zuckers. Er erkannte später ihre Identität mit Neumeister's Pseudopepton, glaubte jedoch, dass sie in die Gruppe der „mucoiden Substanzen“ gehört, und gab ihr den später allgemein acceptirten Namen Ovomucoid.

Die Substanz ist, wenn sie einmal durch Abdampfen der Lösung in die unlösliche Form gebracht ist, unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren, sowie in heisser rauchender Salpetersäure und Eisessig, dagegen löslich in Salpetersäure von 1,2 spec. Gew. Durch Ammoniak tritt weitere Quellung ein, verdünnte Natronlauge löst die Substanz leicht auf. Die Menge beträgt ungefähr 10 pCt. des getrockneten Hühnereiweisses.

Der durch das Ovomucoid hervorgerufenen Fehlerquelle könnte man entgehen, wenn man statt des Hühnereiweisses frisches Blutserum nähme. Leider ist dieses aus Gründen, welche ich hier nicht näher auseinanderzusetzen brauche, nicht stets und in jedem gewünschten Augenblick in der ge-

[1]) Centralbl. für die med. Wissensch. 1893. S. 513.
[2]) Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. XVIII. S. 525.

nügenden Quantität zu beschaffen. Eine Conservirung desselben aber mit Chloroform ist nicht anzuempfehlen, da die völlige Austreibung desselben schwierig ist. Ausserdem aber kann man stets beobachten, dass mit Chloroform conservirtes Blutserum ein eigenthümliches opakes Ansehen annimmt; es ist nicht ausgeschlossen, dass damit nicht auch ein verändertes Verhalten zu Pepsinsalzsäure einhergeht.

Wir haben aus allen diesen Gründen uns entschlossen zu unseren Versuchen auscoagulirtes Eiweiss zu benutzen, ungeachtet der langwierigen, umständlichen Herstellungsweise, welche nöthig war, um die genügende Menge zu erhalten.

Bei jeder Operation wurde der Inhalt von 10—12 Eiern mit etwa 2 Liter Wasser durchgeschüttelt unter mehrmaligem Filterwechsel filtrirt und das Filtrat in einer emaillirten eisernen Abdampfschale zum Sieden erhitzt, sodann durch vorsichtiges Zusetzen von Essigsäure gefällt und wiederum filtrirt. Der Filterrückstand wird mit warmem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaction gewaschen. Die so erhaltene Substanz wird in Zwischenräumen von 24 Stunden nach einander mit Alkohol, Alcohol absolutus und Aether ausgezogen. Das trockene Material wird, nachdem es noch zur Befreiung etwaiger durch das Filtriren beigemengter Papiertheile durchgesiebt, in einer fest verschlossenen Flasche aufbewahrt.

Bevor ich auf die angestellten Versuche selbst eingehe, möchte ich hier kurz auf die übrigen von uns stets in derselben Weise benutzten Substanzen eingehen. Es sei dabei bemerkt, dass für meine Versuche diejenigen als Richtschnur galten, welche E. Salkowski[1]) in seiner Arbeit: „Ueber das Verhalten der Caseins zur Pepsinsalzsäure“ angestellt hat. Die Verdauungssalzsäure wurde hergestellt durch Verdünnung von 10 ccm Salzsäure von 1,124 spec. Gew. auf 1 Liter. Zur Bereitung der Pepsinsalzsäure benutzte ich stets dasselbe Pepsin von Finzelberg in Andernach a. Rh. Um eine Lösung von 2 g zu erhalten, wurden 2,4 g Pepsin mit reichlich Wasser durchgerührt und dann filtrirt, der Filterrückstand so lange mit Wasser nachgewaschen, bis die Milchzuckerprobe negativ ausfiel, sodann wurde die Masse mit Verdauungssalzsäure in einen Kolben gespritzt bis etwa auf 400 ccm, die Mischung tüchtig durchgeschüttelt, 24 Stunden stehen gelassen, später auf 600 ccm aufgefüllt, filtrirt und vom Filtrat 500 ccm genommen. Es entsprechen dann 100 g der Lösung 0,4 g Pepsin. Um geringere Pepsinwerthe zu erhalten wurden entsprechend geringere Mengen

[1]) Archiv für die ges. Physiologie. Bd. 63. S. 401.

Substanz genommen. Doch wurde stets streng darauf gesehen, dass die Mischung vor dem Gebrauch gerade 24 Stunden stehen blieb, um in der Wirksamkeit der Pepsinsalzsäure keine Differenzen hervortreten zu lassen.

Die Digestion selbst geschah in Glasstöpselflaschen im Thermostaten bei 39—40° und dauerte stets 19—20 Stunden.

Versuchsreihe A sollte dazu dienen, festzustellen, welchen Einfluss der Wassergehalt auf die Verdauungskraft ausübte. Es blieben demgemäss die Eiweisslösung, Salzsäure und Pepsin constant, während das Volumen durch Veränderung des Wassergehaltes schwankte.

Es wurden zunächst 12 g unseres Albumins abgewogen, mit Wasser und 120 ccm Viertelnormalnatronlauge unter Erhitzen und Umrühren in einer Porzellanschale gelöst, dann abgekühlt und auf 600 ccm aufgefüllt. Der erhebliche Zusatz von Natronlauge war nothwendig, weil sich bei vorher angestellten Vorversuchen ergeben hatte, dass das Albumin sich nur löste, wenn man zu 1 g Albumin 5 ccm Halbnormalnatronlauge setzte. 100 ccm der Lösung wurden zur Berechnung des Eiweissgehaltes mittelst Kjeldahl'scher Methode benutzt. Es wird diese Lösung in unseren Versuchen durchweg mit E bezeichnet. Die Mischungen A, B, C, D der Tabelle I werden in den Thermostaten gestellt, nach 19—20 Stunden herausgenommen, Rosolsäure zugefügt und mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaction versetzt. Die Mischungen werden sodann unter Hinzufügung einer genügenden Quantität von Chlornatrium bis etwa 100—150 ccm eingedampft, der Rückstand auf 200 aufgefüllt, sodann nach völligem Erkalten filtrirt und vom Filtrat 2 mal 25 ccm zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwerthet. Da bei der I. Gruppe die Differenzen in den Resultaten zu minimal waren, um aus denselben einen sicheren Schluss ziehen zu können, wurden die II. und aus demselben Grunde die III. Gruppe von Versuchen angestellt. Die 3 Gruppen unterscheiden sich also einzig und allein durch ihren Pepsingehalt.

Ich lasse zur besseren Uebersicht hier zunächst die Tabelle mit den Mischungen der Versuchsreihe A folgen.

Angewendete Lösungen.

1. 12 g Albuminlösung werden mit Hülfe von 60 ccm Halbnormallauge in Wasser gelöst, auf 600 aufgefüllt. Von der Lösung werden zu jeder Mischung 100 ccm = 2 g Albumin genommen.

2. Pepsinsalzsäure, welche in 500 ccm die wirksamen Bestandtheile enthält von 2 g Pepsin für Gruppe I; von 0,5 für Gruppe II; und 0,25 für Gruppe III.

Tabelle I.
Versuchsreihe A.

Bezeichnung	Albuminlösung in ccm	Wasser	Pepsinsalzsäure in ccm	Volumen	Pepsin in g		
					Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
A.	100	0	100	200	0,4	0,1	0,05
B.	100	200	100	400	0,4	0,1	0,05
C.	100	400	100	600	0,4	0,1	0,05
D.	100	600	100	800	0,4	0,1	0,05

Es folgen hier zunächst die Resultate aus den 3 Gruppen, und zwar übergehe ich es, die erhaltenen absoluten Werthe, welche für das Verständniss der Arbeit ohne Belang sind, hier wiederzugeben und beschränke mich auf die Angabe der Quantität des verdauten Eiweisses in Procenten des angewendeten, und andererseits in Procenten der günstigsten Verdauungsmischung. Es sind jedesmal 2 Reihen; in der einen ist die Stammlösung E = 100, in der 2. Reihe A = 100 gesetzt. Bemerken will ich noch, dass wir jedesmal Doppelbestimmungen des Stickstoffes gemacht haben, und dass die relativen Zahlen sich auf die Mittelwerthe beider Versuche beziehen.

Tabelle II.
Resultate aus Versuchsreihe A.

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
E.	100		100		100	
A.	93,53	100	70,16	100	65,79	100
B.	95,17	101,80	65,93	93,75	52,915	80,99
C.	94,275	100,535	62,005	88,005	48,335	72,26
D.	95,395	102,07	52,63	75,29	1 Versuch	verunglückt

Aus der Tabelle II ergiebt sich, dass bei einem höheren Pepsingehalt (0,4 g) das Volumen der Verdauungsmischung ohne Einfluss ist. Sinkt aber der Pepsingehalt, so zeigt sich, dass mit der Zunahme des Volumens die Verdauungsfähigkeit ganz erheblich nachlässt, und zwar wachsen die Differenzen mit dem Volumen.

Die nächste Versuchsreihe wurde angestellt, um zu prüfen, welchen Einfluss der Wechsel in der Quantität des Pepsins beim

Gleichbleiben aller übrigen Bedingungen auf die Verdauung hat. Es bleiben also unverändert: Albumin, Verdauungssalzsäure und Gesammtvolumen. Es variirt nur das Pepsin und zwar im Verhältniss von 1 : 2 : 4 : 8.

Zur Neutralisirung der zur Lösung des Albumins gebrauchten 120 ccm ¼ Normalnatronlauge werden 65 ccm Verdauungssalzsäure gebraucht.

Der Versuch wird aus denselben Gründen wie der vorige in Untergruppen getheilt werden. Die Versuchsanordnung, welche im Uebrigen der vorigen entspricht, erhellt aus der folgenden Tabelle.

Angewendete Lösungen.

1. Albuminlösung, ebenso hergestellt wie für Versuchsreihe A. 100 ccm der Lösung 2 g Albumin enthaltend.
2. Pepsinsalzsäure, welche in 500 ccm die wirksamen Bestandtheile von 2 g Pepsin enthält.
3. Verdauungssalzsäure, 10 ccm Salzsäure von 1,124 spec. Gew. auf 1 Liter aufgefüllt.

Tabelle III.
Versuchsreihe B.

Bezeichnung	Albuminlösung	Verdauungssalzsäure in ccm	Pepsin-Salzsäure in ccm	Gesammtvolumen	Procent-Gehalt an Salzsäure in g	Gehalt an Pepsin in g		
						Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
A.	100	150+65 = 215	250	565	0,1989	1,0	0,25	0,125
B.	100	275+65 = 340	125	565	0,1989	0,5	0,125	0,0625
C.	100	337,5+65 = 402,5	62,5	565	0,1989	0,25	0,0625	0,03125
D.	100	368,75+65 = 433,75	31,25	565	0,1989	0,125	0,03125	0,015625

Die Resultate aus Versuchsreihe B, in der gleichen Weise berechnet, wie diejenigen der Versuchsreihe A, sind in Tabelle IV wiedergegeben.

Tabelle IV.
Resultate aus Versuchsreihe B.

	Gruppe I	Gruppe II		Gruppe III	
E.	alles verdaut	100		100	
A.	alles verdaut	97,22	100	97,44	100
B.	alles verdaut	97,47	100,26	94,885	97,38
C.	alles verdaut	97,76	100,55	91,27	93,38
D.	alles verdaut	88,38	90,91	82,795	85,01

Versucht man einen Schluss aus den erhaltenen Zahlen zu ziehen, so sieht man in Uebereinstimmung mit der Versuchsreihe A, dass bei einem höheren Gehalt an Pepsin etwa von 0,1 an alles verdaut ist, erst bei geringerem Pepsingehalt fangen die Resultate an zu variiren und sinkt die Verdauungskraft mit der Abnahme des Pepsins. Dabei bleibt zu beachten, dass selbst bei einer sehr geringen Quantität von Pepsin immerhin noch eine ganz bedeutende peptische Wirkung besteht.

Versuchsreihe C soll den Einfluss der Salzsäure bestimmen. Es bleiben dabei Albuminlösung, Volumen und Pepsin constant; es variirt nur die Salzsäure, und zwar wiederum im Verhältniss von 1 : 2 : 4 : 8. Es werden wiederum 65 ccm zur Neutralisirung gebraucht, im Uebrigen ist der Versuch analog dem vorigen.

Angewendete Lösungen.

1. Albuminlösung wie in den früheren Versuchsreihen.
2. Pepsinsalzsäure, welche in 500 ccm die wirksamen Bestandtheile von 0,5 g Pepsin enthält.
3. Verdauungssalzsäure, wie in Versuchsreihe B.

Tabelle V.
Versuchsreihe C.

Bezeichnung	Albumin	Wasser	Salzsäure in ccm	Pepsinsalzsäure	Volumen	Gehalt der Mischung an Salzsäure in pCt.	Gehalt an Pepsin
A.	100	0	350+65 = 415	50	565	0,1989	0,05
B.	100	200	150+65 = 215	50	565	0,099	0,05
C.	100	300	50+65 = 111	50	565	0,0495	0,05
D.	100	350	0+65 = 65	50	565	0,025	0,05

Die Resultate dieser Versuchsreihe sind in Tab. VI wiedergegeben.

Tabelle VI.
Resultate aus Versuchsreihe C.

E.	100	
A.	91,245	100
B.	94,41	103,465
C.	95,375	104,43
D.	89,365	99,03.

Es ist hier nur eine Gruppe aufgeführt, doch möchte ich noch hinzufügen, dass wir ebenfalls mit höheren Pepsinwerthen,

0,2 und 0,1 g, Versuche angestellt haben. Daselbst ist aber fast alles verdaut; allerdings scheint auch dort das Maximum zwischen B und C zu liegen. Es ergiebt sich aus dem hier angeführten Versuche, dass die beste Verdauung für die in unseren Versuchen gegebenen Bedingungen bei einem Procentgehalt an Salzsäure in der Mitte zwischen 0,05 und 0,1 pCt. liegt; dass also ein Ueberschuss an Salzsäure der Verdauung hinderlich sein kann.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Professor E. Salkowski für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie seine freundliche Unterstützung bei Abfassung derselben meinen besten Dank auszusprechen.

XIV.

Zur Lehre von der Schilddrüse.

Von Hermann Munk.

Schon vor zehn Jahren bin ich der neuen Lehre entgegengetreten[1]), welche die Schilddrüse von einem Organe bis dahin unbekannter und jedenfalls untergeordneter Function zu einem der wichtigsten Organe des Thieres erhoben hatte. Der Sturm des Schilddrüsen-Fanatismus und der Organotherapie ist über mich und die Wenigen, die mir folgten, hinweggegangen. Eine unübersehbare Menge von Veröffentlichungen ist seitdem erschienen, immer in derselben Richtung, und es hat die Lehre sich befestigt und allgemeine Verbreitung gefunden, welche dahin sich zusammenfassen lässt:

Die Schilddrüse ist ein für das Thier überaus wichtiges, für die normalen Lebensvorgänge unbedingt nothwendiges Organ. Ihr Verlust oder Untergang zieht schwere Erkrankung und den Tod nach sich, indem alsdann Produkte des normalen Stoffwechsels das Centralnervensystem angreifen und schädigen, so dass es zu nervösen Reizungs- und Depressionserscheinungen und zu Stoffwechselstörungen (Tetanie und Kachexie) kommt.

[1]) Sitzungsberichte der Berliner Akademie. 1887. S. 823; 1888. S. 1059.

In der Norm wirkt jenen toxischen, nach Art und Ursprung unbekannten Stoffwechselprodukten gegenüber im Blute antitoxisch eine Substanz, welche die Schilddrüse producirt und secernirt; und durch die künstliche Zufuhr dieser Substanz kann auch die Krankheit in Folge des Verlustes der Schilddrüse verhütet oder beseitigt werden. Die unentbehrliche specifische Substanz ist das Jodothyrin, eine eigenartige organische Jodverbindung, welche aus Spuren in der Nahrung enthaltener Jodverbindungen von der Schilddrüse producirt und dem Körper zugeführt, auch in der Drüse aufgespeichert wird.

Aber diese Lehre muss ich nach den Ergebnissen meiner fortgesetzten experimentellen Untersuchungen von Neuem bekämpfen, und ich will im Folgenden an jedem ihrer Stücke darthun, wie sie unhaltbar ist. Ich habe nur zu bemerken, dass auf ganz junge, nicht sechs Monate alte Thiere meine Untersuchungen sich nicht erstreckt haben.

1.

Man konnte die Schilddrüse für lebenswichtig oder unentbehrlich halten, als man zuerst die Versuchsthiere, Hunde und Katzen, alle nach der Totalexstirpation der Drüse erkranken und sterben sah, als ich selbst im Jahre 1887 trotz der grossen Zahl meiner Versuche nicht von einem einzigen überlebenden Hunde berichten konnte. Inzwischen haben sich jedoch mit dem verbesserten antiseptischen, vollends dem aseptischen Verfahren die Dinge so verändert, dass man allerorten von Thieren liest, welche die Schilddrüsen-Exstirpation überlebt, ja ohne Schaden überstanden haben. Meine Ergebnisse in den letzten Jahren bei aseptischem Operiren und Verheilung der Wunde per primam zeigt die folgende Uebersicht. Tet. bedeutet Tetanie, Zck. vorübergehende schwache Zuckungen, † den natürlichen und †† den gewaltsamen Tod.

Hunde

I—XI.	Tet. vom 2.—4. Tag an; † in 2—12 Tagen.
XII.	Zck. am 10. Tag, sonst normal; †† nach 153 Tagen (Räude).
XIII.	Normal; † nach 23 Tagen (Pneumonie).
XIV.	Normal; † nach 44 Tagen (Räude).
XV.	Normal; †† nach 129 Tagen (Räude).
XVI.	Normal; †† nach 154 Tagen.

Katzen

I—IX. Tet., I—VI vom 2. oder 3. Tag, VII vom 8., VIII vom 9., IX vom 12. Tag an; † in 7—34 Tagen.
X. Tet. am 3.—5. und 53.—58. Tag, wo †.
XI. Zck., bezw. Tet. am 8.—12., 42.—44., 100., 105., 125., 150. bis 154. Tag, sonst normal; †† nach 339 Tagen.
XII. Zck. am 64. und 71. Tag, sonst normal; † nach 103 Tagen.
XIII. Zck. am 18., 53., 55., 62. Tag (wirft Junge am 62. Tag), sonst normal; †† nach 290 Tagen.
XIV. Normal; †† nach 296 Tagen.

Affen

I. II. Tet. vom 2. oder 4. Tag an; † nach 5 und 14 Tagen.
III. Tet. vom 48.—60. Tag, sonst normal; † nach 77 Tagen (Pneumonie).
IV. Zck. am 3. Tag, sonst normal; †† nach 211 Tagen.
V. Normal; † nach 36 Tagen (Epilepsie in Folge voraufgegangener Grosshirnrinden-Exstirpation).
VI. Normal; † nach 38 Tagen (Enteritis).
VII. Normal; † nach 40 Tagen (Pericarditis).
VIII. Normal; † nach 48 Tagen (Enteritis).
IX. Normal; † nach 110 Tagen (Pneumonie).

Kaninchen

I. II. † an Pneumonie am 1. und 2. Tag.
III—VII. Tet., III—VI vom 1.—3. Tag, VII vom 6. Tag an; † am 1.—9. Tag.
VIII. Zck. am 2. Tag, sonst normal; † nach 69 Tagen (grosses Dickdarmgeschwür).
IX. Zck. vom 6.—10. Tag, sonst normal; † nach 58 Tagen.
X—XVI. Normal; † nach 21 (Pneumonie), 34, 55 (Retropharyngealabscess), 64, 104, 115, 123 Tagen.
XVII-XX. Normal; †† nach 64, 84, 93, 158 Tagen.

Die Exstirpation der Schilddrüse zieht also wohl vielmals schwere Erkrankung und den Tod nach sich, aber oft bleiben doch die üblen Folgen aus. Ein ansehnlicher Theil der Thiere erkrankt gar nicht oder nur leicht und vorübergehend, über 50 pCt. der Affen und Kaninchen, etwa 25 pCt. der Hunde und Katzen. Daher kann die Schilddrüse nicht ein lebenswichtiges Organ sein.

Diesem einfachen Schlusse hat man sich allerdings entziehen zu können gemeint. Weil die üblen Folgen der Schilddrüsen-Exstirpation nicht zur Beobachtung gekommen waren, wenn man nicht die ganze Schilddrüse, sondern nur etwa drei Viertel derselben abgetragen hatte, und weil man einmal bei

der Section eines Hundes, der nach der Exstirpation der Schilddrüse nicht erkrankt war, noch Schilddrüsengewebe im Körper auffand, hat man im Allgemeinen die Fälle von Unschädlichkeit der Schilddrüsen-Exstirpation darauf zurückführen wollen, dass Reste der Schilddrüse oder Nebenschilddrüsen oder versprengte Schilddrüsenpartikel im Thiere verblieben seien. Indess hat schon Carle[1]) dargethan, dass accessorische Schilddrüsen, wie bei den überlebenden, so auch bei den tödtlich erkrankten Thieren vorkommen und selbst dann, wenn sie der Schilddrüse an Gewicht nahekommen, die üblen Folgen der Schilddrüsen-Exstirpation nicht ausbleiben machen. Einen derartigen Einfluss den zurückgebliebenen Schilddrüsenpartien zuzuschreiben, wenn man bei den überlebenden Thieren auf dieselben stösst, fehlt zudem schon deshalb jede Berechtigung, weil die Partien allermeist sehr klein, von Linsen- bis unter Hirsekorngrösse sind und wo sie eine beträchtlichere Grösse haben, oftmals degenerirt sich erweisen. Die Hauptsache aber ist, dass viele der überlebenden Thiere gar kein Schilddrüsengewebe mehr enthalten. An den hierhergehörigen Thieren der Uebersicht S. 272 fanden sich: beim Hunde XV am linken unteren Unterbindungsknoten ein cylindrischer Körper von etwa 10 mm Länge und 0,1 g Gewicht (die Schilddrüse hatte 3,5 g gewogen), der unter dicken Scheiden und zwischen derben Strängen von fibrillärem Bindegewebe grosse Hohlräume mit zottenartigen Epithelvorsprüngen und nur am Rande sehr vereinzelt normale colloidgefüllte Follikel enthielt; beim Affen III am rechten unteren Unterbindungsknoten ein zweistecknadelkopfgrosser kugliger Körper, der in viel Bindegewebe und Fett eingebettet etwa ein Dutzend normaler colloidhaltiger Follikel zeigte; beim Affen VI in der Gegend, wo das obere Ende des rechten Schilddrüsenlappens sich befunden hatte, ein noch nicht halblinsengrosser Körper, an welchem ein sehr schmaler sichelförmiger Randstreifen aus kleinen, äusserst selten colloidhaltigen Follikeln, alles übrige aus Bindegewebe, Fett und Nervenfasern bestand; beim Affen VII am unteren Rande der Cartilago cricoidea in der Medianlinie ein flaches, etwas über hirsekorngrosses Knötchen,

[1]) Centralbl. für Physiol. Bd. II. 1888. S. 213.

das zwischen vielen bindegewebigen Zügen einige grössere colloidhaltige, sonst lauter kleinste Follikel enthielt; endlich beim Kaninchen XX 1½ cm unterhalb des Kehlkopfes, von rechts her quer über die Trachea gelagert, ein länglicher Körper, zu dem von der Trachea her ein ansehnliches Gefäss trat, und der in Grösse und Struktur wie ein normaler Schilddrüsenlappen sich verhielt. Dagegen hat bei den Hunden XII—XIV und XVI, bei den Katzen XI—XIV, bei den Affen IV, V, VIII und IX; endlich bei den Kaninchen VIII—XIX die Section trotz der genauesten Durchsuchung nirgends eine Spur von Schilddrüsengewebe ergeben.

Beim Kaninchen hat man noch die sogenannten Nebenschilddrüsen dieses Thieres, welche gar nicht den Bau der Schilddrüse zeigen, herangezogen und behauptet, dass hier zwar nicht der Verlust der Schilddrüse allein, wohl aber der gleichzeitige Verlust von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen die tödtliche Erkrankung mit sich bringe. Aber diese Behauptung hat sich bald als irrig herausgestellt, und nichts ist leichter, als sich davon zu überzeugen, dass Kaninchen in gleicher Weise die einen erkranken, die anderen nicht erkranken, gleichviel ob man bloss die Schilddrüse oder mit ihr die Nebenschilddrüsen exstirpirt. Bei den Kaninchen der Uebersicht S. 273 waren die Nebenschilddrüsen mit entfernt worden; nur einmal war eine Nebenschilddrüse zurückgelassen, weil sie abnorm tief am Halse gelegen und deshalb nicht in der Wunde aufzufinden gewesen war, — und dieses Thier ging an Tetanie in 20½ Stunden zu Grunde.

Nicht besser steht es um die zweite Art, wie man die Unschädlichkeit von Schilddrüsen-Exstirpationen zu erklären versucht hat, ohne die Lebenswichtigkeit der Schilddrüse preiszugeben. Man nahm an, dass andere Organe sich ausbilden und die Function der Schilddrüse übernehmen. Indess ist all' das viele Suchen nach den Ersatzorganen vergeblich gewesen, und selbst die vor Allem verdächtigte Hypophysis hat sich als unschuldig erwiesen. In Uebereinstimmung damit habe ich selber trotz aller Aufmerksamkeit, die ich bei den Sectionen den Organen und insbesondere der Hypophysis zuwandte, nicht den mindesten Anhaltspunkt zu gunsten der Annahme zu gewinnen

vermocht. Aber auch schon durch das Verhalten der Thiere findet die Annahme ihre Widerlegung. Wenn, während die einen Thiere in der ersten Zeit nach der Exstirpation schwer erkranken und sterben, die anderen Thiere diese Zeit gesund oder mit leichter Erkrankung überstehen, müsste doch bei den letzteren Thieren die Ausbildung der Ersatzorgane besonders rasch erfolgt sein, so dass es zu einer ausreichenden Vertretung der Schilddrüse kam. Dann müssten aber auch diese Thiere, nachdem sie durch Wochen oder gar Monate gesund waren, für die Folge gesund bleiben: und das ist durchaus nicht immer der Fall. Man sieht solche Thiere manchmal nach langer Zeit, selbst nach einer Reihe von Monaten, gerade so erkranken und hin und wieder auch sterben, wie es sonst in der ersten Zeit nach der Schilddrüsen-Exstirpation zu beobachten ist [vgl. Katzen X und XII und Affen III; auch Affen D und H[1]); Katzen AA und BB, unten S. 299].

Wer trotz alledem nicht anerkennen wollte, dass die Schilddrüse nicht lebenswichtig ist, dem bliebe nur übrig, die Richtigkeit unserer thatsächlichen Unterlage dahin in Frage zu stellen, dass die tetaniefreien Thiere doch nicht gesund, sondern, ohne dass sie merkliche Krankheitserscheinungen darboten, der chronischen Erkrankung in Folge der Schilddrüsen-Exstirpation, der

[1]) Da ich für die Erfahrungen an Affen später doch auch meine älteren 8 Versuche, bei welchen antiseptisch operirt wurde, heranziehen muss, gebe ich hier sogleich eine Uebersicht derselben (vergl. Sitzungsber. der Berliner Akad. 1887. S. 844; 1888. S. 1088):

Affen

G. A. Tet. vom 1. oder 2. Tag an; † am 2. und 9. Tag.

D. Zck. am 4.—5. Tag, Tet. vom 61.—76. Tag, wo †.

H. Tremor bei activen Bewegungen vom 22.—40. Tag, wo †. Isthmus der Schilddrüse ist im Thiere verblieben und in normaler Struktur erhalten.

B. Zck. am 5.—9. Tag, sonst normal; † nach 30 Tagen (Erysipeloid).

C. Tet. vom 3.—14. und 23.—24. Tage, sonst normal; †† nach 35 Tagen (Erysipeloid).

E. Zck., bezw. Tet. am 2.—12., 22.—25., 30.—35., 47., 66. Tag, sonst normal; † am 262. Tag nach kurzen Krämpfen.

F. Zck. am 3. Tag, Tet. vom 6.—8. Tag, sonst normal; † nach 272 Tagen (Epilepsie in Folge voraufgegangener Grosshirnrinden-Exstirpation).

Kachexie, verfallen gewesen sein könnten. Und auch dieser letzten Ausflucht wird eine Ergänzung der Uebersicht S. 272 begegnen. Alle Thiere, welche getödtet wurden, waren bis dahin in sehr gutem Ernährungszustande gewesen, und dieser wurde auch durch die Section dargethan; der Fettgehalt der Thiere hatte öfters erheblich zugenommen. Auch hatte bei den Thieren, welche an intercurrenten Krankheiten (Pneumonie, Enteritis u. s. w.) starben, der vorher sehr gute Ernährungszustand erst seit dem Beginne der Krankheit sich verschlechtert, übrigens nur wenig, wo die Krankheit rasch zum Tode führte. Nur bei der Katze XII war nach dem späten Eintritte der Zuckungen der Ernährungszustand auffällig in Verfall gerathen, und beim Kaninchen IX war, weil es nach dem Ablaufe der Zuckungen wenig frass, bei den Kaninchen XIII—XVI ohne nachweisbare Ursache eine allmähliche Abmagerung erfolgt; wobei jedoch zu bemerken ist, dass die letzteren Kaninchen ohne besondere Pflege zusammen mit vielen Genossen in demselben Käfig aufbewahrt wurden, so dass sie dem Wettbewerb um das Futter ausgesetzt waren.

Das Körpergewicht der Hunde, Katzen und Affen zeigte das folgende Verhalten:

Hund XII. 22. Jan. Exstirpation, 4,85 kg; 25. März 5,75; 24. April 5,75; 14. Mai 6,25; 24. Juni 5,3 (seit Mitte Mai starke Räude).

- XIV. 2. April Exstirpation, 5,1 kg; 13. April 4,7; 16. April 4,95; 22. April 4,8; 29. April 4,85; 14. Mai 4,0; 16. Mai 3,3 (seit Anfang Mai sehr starke Räude).

- XV. 8. Jan. Exstirpation, 7,3 kg; 26. Jan. 6,95; 25. März 6,75; 24. April 6,7; 14. Mai 7,1; 17. Mai 6,8 (zuletzt rasch zunehmende Räude).

- XVI. 20. Juli Exstirpation, 5,5; 31. Oct. 5,85; 12. Dec. 6,6; 21. Dec. 7,0.

Katze XI. 4. Nov. Exstirpation, 2,5; 19. Nov. 2,5; 8. Dec. 2,35; 18. Dec. 2,5; 30. Dec. 2,35; 12. Jan. 2,25; 2. Febr. 2,45; 12. Febr. 2,2; 1. März 2,3; 17. März 2,2; 30. März 2,4; 12. April 2,2; 24. April 2,5; 22. Mai 2,35; 11. Juni 2,45; 5. Juli 2,7; 31. Juli 2,75; 9. Aug. 2,7; 14. Sept. 2,75; 30. Sept. 2,73; 9. Oct. 2,8.

- XII. 22. Juli Exstirpation; 13. Aug. 4,05 kg; 16. Sept. 4,6; 26. Sept. 4,3; 25. Oct. 3,0; 2. Nov. 2,3.

- XIII. 7. März Exstirpation; 29. März 2,8 kg; 12. April 3,15; 26. April 3,4; 9. Mai 3,1 (wirft Junge); 12. Mai 2,7; 24. Mai 3,4; 13. Juni 3,65; 30. Juni 4,0; 14. Juli 4,05; 19. Sept. 4,4 (kommt aus dem warmen Zimmer und guter Pflege in den kühlen Stall und schlechtere Pflege); 22. Dec. 3,45.

Katze XIV. 10. April Exstirpation; 18. April 2,4 kg; 9. Mai 2,8; 12. Juni 2,65; 14. Juli 2,95; 19. Sept. 3,0 (in den Stall wie Katze XIII); 30. Jan. 2,75.

Affe	IV.	Vor der Exstirpation fast	2,0 kg;	nach dem Tode	2,0.
-	V.	- - -	2,6 - ;	- - -	2,7.
-	VI.	- - -	1,4 - ;	- - -	1,05.
-	VII.	- - -	1,45 - ;	- - -	1,55.
-	VIII.	- - -	4,35 - ;	- - -	3,7.
-	IX.	- - -	2,6 - ;	- - -	2,25.
-	E.	- - -	3,9 - ;	- - -	4,5.
-	F.	- - -	3,9 - ;	- - -	4,85.
-	H.	- - -	8,35 - ;	- - -	7,4.

Wie Katze XIII, so habe ich auch andere Katzen, der Schilddrüse beraubt, normal concipiren, tragen, werfen sehen, was im Hinblick auf die von ärztlicher Seite vielfach angenommene Beziehung der Schilddrüse zu den sexuellen Functionen Beachtung verdient.

2.

Gerade so wenig aber, wie die Schilddrüse ein lebenswichtiges Organ ist, gerade so wenig führen nach ihrem Verluste Produkte des normalen Stoffwechsels, welche das Centralnervensystem angreifen, eine Vergiftung herbei.

Wohl kann man zunächst zu solchem Glauben kommen, wenn man nicht lange nach der Schilddrüsen-Exstirpation die Thiere plötzlich sich steigernden Krämpfen verfallen und sogleich bei dem ersten oder bei einem wiederholten Anfalle erliegen oder nach einer Reihe von Anfällen erschöpft zu Grunde gehen sieht. Wenn bei dem einen Thiere schon am ersten Tage die Krämpfe einsetzen, bei dem anderen Thiere erst an einem der folgenden Tage, wenn hier rascher, dort langsamer die Krämpfe sich zu tödtlicher Höhe entwickeln, wenn wieder andere Male die Krämpfe zuerst sich weniger ausbilden, aber dafür wiederkehren, wenn die Wiederholung der Krämpfe mehr oder weniger oft und mit kürzeren oder längeren Zwischenzeiten statt hat, wenn nach dem Ablaufe der nicht tödtlich gewordenen Krämpfe der Inanitionstod sehr bald oder erst in den nächsten Wochen eintritt, so darf man diese und ähnliche Schwankungen den individuellen Verschiedenheiten zuschreiben, welche wir bei unseren Versuchsthieren immer in Rechnung zu

bringen haben. Die giftigen Substanzen könnten das eine Mal etwas reichlicher, das andere Mal etwas weniger reichlich producirt werden, bald etwas rascher, bald etwas langsamer und auch bis zu einer verschiedenen grössten Menge im Blute sich anhäufen, das Centralnervensystem kann verschieden empfindlich, das Thier verschieden widerstandsfähig sein, und dergl. mehr.

Aber durch andere Erfahrungen, welche sich darbieten, muss man von dem Glauben zurückkommen. Denn manche Thiere erkranken ebenso in den ersten Tagen nach der Exstirpation, aber die Krämpfe gehen in einem oder einigen Tagen vorüber, und weiterhin sind und bleiben die Thiere gesund (z. B. Hund XII, Affen IV und F). Andere Thiere zeigen, nachdem die Krämpfe der ersten Tage abgelaufen sind, durch viele Wochen nichts von Krankheitserscheinungen, und plötzlich brechen die Krämpfe von Neuem aus und führen zum Tode (z. B. Katze X, Affe D). Wieder andere Thiere sind zunächst nach der Exstirpation durch Wochen und Monate ganz gesund, und erst dann stellen sich die Krämpfe ein mit allen den Verschiedenheiten im Ablaufe der Krankheit, wie man sie sonst in der ersten Zeit nach der Exstirpation beobachtet (z. B. Katze XII, Affe III; Katzen AA und BB, unten S. 299). Noch andere Thiere sind nicht bloss eine längere Zeit nach der Exstirpation gesund, sondern bleiben im Grossen und Ganzen auch in der Folge gesund, nur dass jetzt hin und wieder mit ganz unregelmässigen Zwischenzeiten für einige Stunden oder Tage bald schwach, bald stärker die Krämpfe auftreten (z. B. Katzen XI und XIII; Katzen U und V, unten S. 298). Endlich kommen Thiere vor, welche durch eine Reihe von Monaten, so lange sie leben, in vollkommener Gesundheit verharren. Damit ist ein Wechsel in den Folgen der Schilddrüsen-Exstirpation gegeben, für welchen individuelle Verschiedenheiten in der Bildung, Ansammlung und Wirkung eines Giftes nicht mehr sich verantwortlich machen lassen, für dessen Erklärung sinnige Hypothesen auf Grund einer giftigen Wirkung, welche Produkte des normalen Stoffwechsels nach der Schilddrüsen-Exstirpation entfalten, gar nicht mehr aufzustellen sind.

Aus demselben Grunde hätte auch schon den Glauben an

die Vergiftung der Umstand unterdrücken sollen, dass man sich genöthigt sah, neben der acuten Tetanie als zweite Art der durch den Verlust der Schilddrüse herbeigeführten Krankheit eine krampffreie chronische Kachexie anzunehmen. Denn wie sollten bei gleichen Thieren unter gleichen Umständen die gleichen normalen Stoffwechselprodukte bloss in Folge der sich unserer Einsicht entziehenden Individualitäten der Thiere so verschieden giftig wirken, dass die einen Male schleunigst unter dem heftigsten Angriffe des Nervensystems tödtliche Krämpfe zu Stande kommen, die anderen Male nur Ernährungsstörungen entstehen, die zu monatelangem Siechthum führen? Nichts Anderes hat man da beizubringen gewusst als die Vermuthung, dass niedere Temperatur der Umgebung das Auftreten der Tetanie, hohe das der Kachexie begünstige: und dieser Vermuthung ist nicht nur kein Verständniss abzugewinnen, sondern widerspricht auch die Erfahrung, da sich irgend welche regelmässige Verschiedenheiten in den Folgen der Schilddrüsen-Exstirpation nicht herausstellen, ob der Raum, in welchem die Hunde aufbewahrt werden, auf 30° und darüber oder auf 0° und darunter temperirt ist, und da bei jeder Temperatur an den in demselben Raume neben einander gehaltenen Thieren der mannichfache Wechsel in jenen Folgen zur Beobachtung kommt.

Indess hat es mit der eben berührten Kachexie noch eine eigene Bewandtniss.

Ist es nach der Schilddrüsen-Exstirpation zu Krämpfen von einiger Dauer oder beträchtlicherer Stärke gekommen, so sind die Thiere allermeist dem Tode verfallen; aber sie sterben nur zu einem Theile in einem Krampfanfalle, zum anderen Theile gehen sie nach Ablauf der Krämpfe, indem sie entweder gar nicht mehr oder nur unzureichend Nahrung zu sich nehmen, so zu Grunde, wie der Inanition unterworfene Thiere. Der Tod tritt dann in der Regel, wenn die Thiere durch die Krämpfe sehr erschöpft sind und nicht einmal mehr trinken, noch innerhalb der ersten Woche, wenn sie, weniger erschöpft, noch Wasser trinken oder Milch und Wasser zu sich nehmen, in 2—3 Wochen ein; und nur die wenigen Thiere, welche nicht so schwer unter den Krämpfen gelitten haben, und welche noch hin und wieder etwas fressen, bleiben 4—8 Wochen nach dem Ablaufe der

Krämpfe am Leben (z. B. Katze XII, Kaninchen IX). So lässt sich, und zwar mit um so mehr Recht, je länger diese Thiere leben, auch von einer chronischen Kachexie im Gefolge der Tetanie sprechen; und man kann diese Kachexie einfach von den Schäden ableiten, welche durch die Krämpfe verursacht wurden, oder, wenn man das nicht will, aus derselben Quelle zuerst die Tetanie und dann, in Folge einer gewissen Erschöpfung des Centralnervensystems, die Kachexie entspringen lassen. Aber dass es daneben noch eine krampffreie chronische Kachexie in Folge der Schilddrüsen-Exstirpation giebt, muss ich bestreiten.

Wer eine Reihe unversehrter Thiere durch Wochen und Monate in den Stallungen und Käfigen des Laboratoriums hält, macht die Erfahrung, dass einzelne Thiere acuten, einzelne chronischen Krankheiten erliegen; und dasselbe wiederholt sich bei Thieren, welche man nach einem operativen Eingriffe, wie z. B. einer Nervendurchschneidung oder einer Rückenmarksverletzung oder einer Grosshirnrinden - Exstirpation zum Zwecke einer längeren Beobachtung aufbewahrt, in Unabhängigkeit von der Art des voraufgegangenen Eingriffes und ohne jede Beziehung zu demselben. Es kommt dabei vor, dass man Thiere, die bis dahin in bester Verfassung waren, von einer gewissen Zeit an in ihrer Ernährung zurückkommen und ihre Munterkeit verlieren, unter abnehmender Nahrungsaufnahme weiter und weiter abmagern und zugleich immer träger in ihren Bewegungen, immer geistig stumpfer bis apathisch werden, endlich anämisch und abgezehrt unter Sinken des Blutdrucks und der Temperatur comatös sterben sieht. Die Section deckt dann in der Regel nicht mehr als eine chronische Gastroenteritis auf, so dass man es offenbar mit einer Kachexie in Folge von Verdauungsstörungen, unzureichender Bewegung und dergleichen Uebelständen mehr, welche die Gefangenschaft mit sich bringt, zu thun hat. Ich habe diese Kachexie am häufigsten bei Affen und Kaninchen, weniger häufig bei Hunden, am seltensten bei Katzen beobachtet. Es ist daher nur naturgemäss, wenn solcher Gefangenschaftskachexie auch einmal Thiere verfallen, welche die Schilddrüsen-Exstirpation lange überleben; und erst dann würde man berechtigt sein, eine krampffreie chronische Kachexie als specifische Folge der Schilddrüsen - Exstirpation anzunehmen, wenn die

Kachexie Besonderheiten böte, welche sie von der Gefangenschaftskachexie unterschieden.

Das ist aber nach meinen Erfahrungen nicht der Fall. Unter den hunderten von Versuchen, welche ich an Affen, Hunden, Katzen und Kaninchen angestellt habe, sind mir überhaupt nicht mehr als vier Versuche vorgekommen, die hier heranzuziehen sind, und zwar ausschliesslich Versuche an Kaninchen, die Versuche an den Kaninchen XIII—XVI. Gerade diese Thiere sind dabei viel zu wenig genau beobachtet worden, als dass das Auftreten von Krämpfen mit Sicherheit ausgeschlossen wäre. Indess mögen diese vier Kaninchen auch krampffrei gewesen sein, so haben sie doch gar keine anderen Erscheinungen dargeboten, als die unversehrten Kaninchen, welche ich der Gefangenschaftskachexie habe erliegen sehen.

Alles, was meinen vorstehenden Ausführungen entgegen von einer myxödematösen Kachexie oder von einem Myxödem in Folge der Schilddrüsen-Exstirpation, sei es nach anfänglicher Tetanie, sei es ohne solche, behauptet worden ist, hat sich als thatsächlich unrichtig erwiesen.

Allerdings hat Horsley die Folgen der Schilddrüsen-Exstirpation an Affen nach seinen Versuchen vom Jahre 1884 folgendermaassen geschildert[1]). In der Regel nach fünf Tagen, aber auch schon früher traten fibrilläre Contractionen der Extremitätenmuskeln ein, zu welchen sich gewöhnlich nach 24 Stunden klonische und tonische Paroxysmen von verschiedener Dauer und mit wechselnden Zwischenzeiten hinzugesellten. Nach etwa 20 Tagen verschwanden erst die Paroxysmen, dann der ständige Tremor. Weiter bildeten sich die Symptome des Myxödems und des Cretinismus aus. Der Affe wurde geistig immer schwächer und apathisch. Die Haut des Gesichtes, des Bauches u. s. w. schwoll in Folge einer Mucininfiltration der Gewebe an. Die Speicheldrüsen wurden enorm hypertrophisch, und Mengen von Mucin producirte die Parotis. Das Blut zeigte zuerst eine Abnahme der rothen bei Zunahme der weissen Blutkörperchen, dann eine Abnahme der Blutkörperchen überhaupt; und sein Mucingehalt wuchs unter Sinken des Gehaltes an Serumalbumin.

[1]) Proceed. Roy. Soc. Vol. 38. p. 5—7.

Die Temperatur, durch die Operation leicht gesteigert, wurde variabel und sank nach etwa 25 Tagen weit unter die Norm. Die Affen starben comatös 4—7 Wochen nach der Operation.

Aber offenbar ist hier Horsley einer Täuschung verfallen. Ich habe nunmehr an 17 Affen die Schilddrüsen-Exstirpation ausgeführt, und 13 Affen haben 1—9 Monate nach der Operation gelebt. Niemals haben sich die Symptome des Myxödems und des Cretinismus ausgebildet oder auch nur spurweise gezeigt. Nie ist der Affe geistig immer schwächer und apathisch geworden; nie ist die Haut des Gesichtes, des Bauches u. s. w. angeschwollen, geschweige denn in Folge einer Mucininfiltration der Gewebe; nie ist eine enorme Hypertrophie der Speicheldrüsen eingetreten; nie hat die Parotis Mengen von Mucin producirt; nie ist die Temperatur nach einigen Wochen variabel geworden und weit unter die Norm gesunken. Nichts, gar nichts Anderes hat sich von den Horsley'schen Angaben als zutreffend erwiesen, als dass der Schilddrüsen-Exstirpation Tremor mit Paroxysmen folgt oder richtiger folgen kann. Denn dass auch bei den Affen, wie bei den anderen Thieren, Zuckungen und Tetanie manchmal ganz ausbleiben und wo sie sich einstellen, in ihrem Auftreten der Zeit und der Intensität nach vielfach wechseln, haben wir schon oben gesehen.

Selbst Horsley's eigene weitere Erfahrungen[1]) lassen sich wider denselben geltend machen. Denn bei einer zweiten Reihe von Versuchen, welche Horsley im Jahre 1885 an Affen anstellte, kam Tremor mit Paroxysmen kaum zur Beobachtung und blieben die übermässige Schleimsecretion und die Anschwellung der Parotiden, ebenso die Mucininfiltration der Gewebe aus; es kam nur schliesslich zu beträchtlicher Abmagerung, functioneller Parese und Paralyse, geistiger Schwäche, Sinken des Blutdrucks wie der Temperatur, und die Affen starben comatös 4—7 Monate nach der Operation. Diese Abweichung seiner neuen Ergebnisse von den alten hat Horsley darauf zurückführen wollen, dass die Temperatur der Umgebung bei der ersten Versuchsreihe 15½—21° betragen hatte, bei der zweiten Versuchsreihe beständig auf 32½° erhalten war: durch

[1]) Proceed. Roy. Soc. Vol. 40. p. 6.

die höhere Temperatur sollte die allgemeine Ernährungsstörung, welche der Verlust der Schilddrüse bedingte, in ihrer Grösse herabgesetzt und in ihrem Ablaufe verzögert worden sein. Indess macht nicht bloss jener mässige Unterschied der Umgebungstemperatur die grossen Verschiedenheiten in der Ernährungsstörung nicht im mindesten begreiflich, sondern es wird auch Horsley's Erklärung wiederum durch meine Versuche geradezu widerlegt, da meine Affen bei etwa 18°, mit Schwankungen von höchstens 3° nach oben und unten, gelebt haben, also bei derselben Temperatur wie die Affen der ersten Horsley'schen Versuchsreihe, und doch meine Versuchsergebnisse mit denjenigen der zweiten Horsley'schen Versuchsreihe übereinstimmen. Bei der letzteren sind nur schliesslich die Affen an der Gefangenschaftskachexie zu Grunde gegangen, die ich S. 281 besprach, und deren Eintritt wahrscheinlich durch die hohe Temperatur begünstigt war; während meine Affen, auch wenn sie 7—9 Monate nach der Operation lebten, nichts von Kachexieerscheinungen zeigten, wie es sich schon aus dem Verhalten des Körpergewichtes (s. o. S. 278) entnehmen lässt.

Man muss annehmen, dass Horsley durch eine beiläufige Erkrankung seiner Affen irregeführt worden ist, eine Erkrankung, welche mit dem Ausfall der Schilddrüsenfunction gar nichts zu schaffen hatte. Es ist mir einmal ein grosser Affenbestand, unversehrte Thiere wie am Hirn oder an der Schilddrüse operirte, deren Wunden lange vernarbt waren, innerhalb weniger Tage an einem Erysipeloid erkrankt und fast ganz aufgerieben worden; aber da die Anschwellung überall nur den Kopf und höchstens noch den Hals betraf, die geschwollenen Theile massenhafte Kokkenvegetationen enthielten und spätestens in der zweiten Woche es zur Genesung oder zum Tode kam, wird an solche Krankheit bei den Horsley'schen Affen nicht zu denken sein[1]).

[1]) Bei dem strengen Gegensatze, in welchen ich zu Horsley von vornherein mit meinen Versuchen an Affen getreten war, indem ich nichts weiter als Tetanie der Schilddrüsen-Exstirpation folgen liess, musste es überraschen, dass Horsley in seiner historisch-kritischen Studie „Zur Function der Schilddrüse" (Internat. Beiträge zur wissensch. Medicin. Festschrift für Rud. Virchow. Berlin 1891. Bd. I. S. 395) sagte: „ich konnte in meinem Bericht (Report of a Committee of the

Eben so wenig wird man an ein Oedem glauben dürfen, wie ich es zweimal an hirnoperirten Affen, welche der Gefangenschafts-

Clinical Soc. of London on Myxoedema. London 1888) zeigen, dass Munk's Experimente zwar nicht vollständig, aber in allen Hauptpunkten meine Resultate bestätigen". Die Aufklärung, welche die Durchsicht des Berichtes liefert, ist eigener Art. Horsley hat bezüglich der Affen A—F (s. oben S. 276), welche ich in den Sitzungsberichten der Berliner Akad. 1887. S. 844—847 behandelt hatte, in seinem Berichte zunächst meine Angabe, dass die Affen E und F nach anfänglicher Tetanie zur Zeit meiner Mittheilung 2, bezw. 3½ Monate gesund waren, ganz vernachlässigt. Sodann hat er von den 4 verstorbenen Affen 2 (A und D) als offenbar typische Fälle hingestellt von acutem Myxödem, wie er die Tetanie bezeichnet: wogegen zu erinnern ist, dass Fall D der Horsley'schen Schilderung vom Verlaufe der Tetanie durchaus nicht entsprach. Endlich und hauptsächlich heisst es von den Fällen B und C: „der dritte (tödtliche Fall) wurde, während er typische Symptome zeigte, einer von Munk „„Erysipeloid““ genannten Krankheit zugeschrieben; das vierte Thier wurde getödtet, während es typische Symptome zeigte und ebenfalls an „„Erysipeloid““ litt" (Report p. 78). Hier konnten mit den typischen Symptomen lediglich die für das chronische Myxödem charakteristischen Schwellungen gemeint sein, — und damit war denn in der That die „Bestätigung der Horsley'schen Resultate in allen Hauptpunkten" hergestellt. Solche Verkehrung der Dinge hätte ich für unmöglich gehalten, wenn schon nicht aus anderen Gründen, doch zum mindesten deshalb, weil ich ausdrücklich angeführt hatte (S. 845), dass die Affen B und C an einem Erysipeloid erkrankten, welches durch ein neu erworbenes Thier in meine Affencolonie eingeschleppt war und dieselbe rasch fast ganz aufrieb, — was doch besagte, dass auch andere, nicht der Schilddrüse beraubte Affen eben derselben Krankheit verfallen und meist erlegen waren. Wie nun aber die Dinge einmal liegen, ist es für die Myxödem-Frage von Wichtigkeit, die Horsley'sche Verkehrung sicher auszuschliessen und über das Erysipeloid der Affen B und C keinen Zweifel zu lassen. Deshalb will ich dem oben im Texte Gesagten hier noch weiter hinzufügen: dass die Section der Affen B und C auf meine Bitte von Herrn Rud. Virchow gemacht worden ist; dass beim Affen B die Herren Prof. O. Israel und Prof. D. Hansemann die Erysipelkokken demonstrirt haben; dass beim Affen C, der nach der Abschilferung der Haut getödtet wurde, die genaue Untersuchung der Haut sowohl seitens des Herrn Prof. Hansemann, wie seitens des Herrn Dr. A. Blaschko gar keine Abnormitäten ergeben hat; und dass nach der Untersuchung des Herrn Prof. E. Salkowski das Blut des Affen C frei von Mucin war und bei

kachexie verfallen waren, nicht lange vor dem tödtlichen Ende habe auftreten sehen, zuerst vorübergehend an Kopf und Hals, dann von den Extremitäten aus über den ganzen Körper sich verbreitend. Weiter ist mir aber nichts vorgekommen, das der Horsley'schen Schilderung auch nur im entferntesten entsprochen hätte, so viele Krankheiten der Affen ich auch bei meiner zwanzigjährigen Beschäftigung mit diesen Thieren beobachtet habe. Und da auch anderweitig die Mucininfiltration der Gewebe, die Hypertrophie der Speicheldrüsen u. s. w. nicht wieder gefunden worden sind, muss wohl die beiläufige Krankheit der Horsley'schen Affen eine sehr aussergewöhnliche gewesen sein.

Langhans hat von vier Affen berichtet[1]), welchen die Schilddrüse exstirpirt war, und welche er vielfach, namentlich in der späteren Zeit, gesehen hat — die ausführlichen Krankengeschichten sind verloren gegangen —. An den Affen, welche in einem besonders geheizten, geräumigen Kellerzimmer vollständig frei gehalten wurden, waren die Rigidität der Musculatur, die Schwerfälligkeit der Bewegungen, die Trägheit, auch die beginnende Apathie leicht festzustellen. In der späteren Zeit war die Fähigkeit des Springens und Kletterns völlig erloschen, und die Affen sassen hülflos auf dem Boden, mit kläglicher Miene den Beobachter anschauend, zum Theil mit Zwangsbewegungen, namentlich des Kopfes und selbst des ganzen Körpers nach links, die Haare struppig. Als sie schliesslich soporös dalagen, wurden sie, etwa 4—6 Monate nach der Operation, getödtet. Bei einem Affen war ein Läppchen der Schilddrüse von 2—3 mm Durchmesser zurückgeblieben mit zum Theil grossen, nicht Colloid enthaltenden Hohlräumen; sonst waren die Schilddrüsen vollständig entfernt. Des Weiteren fehlen die Sectionsbefunde. Nach Langhans konnte an dem Vorhandensein der Cachexia thyreopriva kein Zweifel sein. Ich finde, dass die unzureichenden Beobachtungen höchstens lehren, dass zu Anfang Tetanie bestand, zum Schluss Gefangenschaftskachexie, soweit nicht die Zwangsbewegungen darthun, dass noch eine

der Parotis desselben Affen nur die Anwesenheit einer minimalen Spur von Mucin nicht ganz auszuschliessen war.

[1]) Dieses Archiv. Bd. 128. S. 400. 1892.

andere Erkrankung ohne jede Beziehung zum Verluste der Schilddrüsenfunction eingetreten war, und dass jedenfalls von einem Myxödem nichts bemerkt worden ist. Auf einen Befund von Myxödem lässt auch Murray[1]) nicht schliessen, der an einem Affen (bei 18° Umgebungstemperatur) nach der Schilddrüsen-Exstirpation neben Tremor und klonischen Krämpfen in der 2. Woche eine leichte Schwellung der oberen und unteren Augenlider, in der 4. Woche eine deutliche Schwellung der Augenlider und Lippen fand und Tremor und Schwellung, vermeintlich unter dem Einflusse seiner Injectionen von Schilddrüsenextract, in der 5. Woche abnehmen und in der 6. Woche verschwinden sah. Nur der letzte hierher gehörige Beobachter, Walter Edmunds[2]), spricht von Myxödem. 8 Affen wurde (in der Londoner Brown Institution) die Schilddrüse exstirpirt, und 7 dieser Affen wurden mit Schilddrüsenextract subcutan behandelt; alle starben in 12—128 Tagen, die durchschnittliche Lebensdauer war 44 Tage. „Die Krankheitssymptome waren die des Myxödems bei Affen, wie es Horsley beschrieb; die Affen verloren an Gewicht und Munterkeit, die Athmung wurde langsamer, das Haar fiel stellenweise aus, Oedem zeigte sich im Gesichte, und die Pupille war etwas erweitert; Tremor trat auf und manchmal Krampfanfälle, mit Rigidität der Extremitäten.“ Aber Niemand wird in diesen Angaben die Horsley'schen Symptome des Myxödems wiederfinden, und es lag in der That nicht Myxödem vor, wie sich sogleich zeigen wird.

Schon im Jahre 1888, als ich nach Versuchen an 8 Affen Horsley hatte widersprechen müssen, habe ich Horsley brieflich und mündlich gebeten, mir einen durch die Schilddrüsen-Exstirpation myxödematös gewordenen Affen lebend oder todt zu zeigen: durch die Ueberzeugung, welche ich so von der Bedeutung der Schilddrüse gewänne, würde mir viele unnütze Arbeit erspart sein, und ich würde sogleich veröffentlichen, dass mein Widerspruch unberechtigt war. Aber Horsley ist meiner Bitte nicht nachgekommen, und es hat auch seitdem nichts davon verlautet, dass Horsley sich veranlasst gesehen hätte,

[1]) Brit. Med. Journ. 1893. Vol. II. p. 677.

[2]) Journ. of Pathol. and Bacteriol. Vol. III. 1896. p. 492.

die Richtigkeit seiner bestrittenen Angaben durch neue Versuche zu erhärten. Als nun im vorigen Jahre die Edmunds'sche Abhandlung mit rothem Anstrich der vorhin angeführten Stelle mir zugegangen war, habe ich Herrn Edmunds meine Bitte wiederholen lassen, und diesmal war meine Bitte nicht erfolglos. Herr Edmunds war so freundlich, mir die Photographie eines myxödematösen Affen aus seiner vorerwähnten Versuchsreihe zugehen zu lassen und sich zu erbieten, einige Affen für mich zu operiren.

Was die Photographie betrifft, so musste ich Herrn Edmunds antworten, dass sie mich nicht zu einer anderen Anschauung der Dinge bekehren konnte, als ich bisher hatte. „Indem ich annehmen muss, dass Sie zum Photographiren einen Affen gewählt haben, der das, worauf es ankam, deutlich zeigte, kann ich nicht zugeben, dass bei Ihren Affen Myxödem in Folge der Thyreoidea-Exstirpation vorlag. Sie sprechen schon im Texte nur von einem Oedem des Gesichtes. Und auf der Photographie sehe ich nur Veränderungen an der einen Seite des Gesichtes: neben Verkleinerung der Palpebralfissur, Verengung des Nasenloches, Hebung der Oberlippe (und vielleicht Verengung der Pupille) höchstens noch ein schwaches Oedem der Haut in der Umgebung des Auges. Da kann von einem dem menschlichen irgendwie ähnlichen oder analogen Myxödem, das der Versuch erweisen sollte, nicht die Rede sein, schon nicht wegen der Beschränkung auf das Gesicht und erst recht nicht wegen der Beschränkung auf eine Seite des Gesichtes und sogar nur eine circumscripte Partie dieser Seite. Solche einseitige Veränderung schliesst es an sich von vornherein aus, dass sie als Folge von irgendwelchen Stoffwechselstörungen oder Toxinwirkungen angesehen werden darf. Vielmehr ist es klar, dass sie nur die Folge unbeabsichtigter, durch die Exstirpation der Thyreoidea bedingter einseitiger Läsion sein kann, und dafür treten denn auch die anderen Veränderungen ein, die sich neben dem periophthalmischen Oedem zeigen.“

Herr Edmunds hat alsdann vier Affen die Schilddrüse exstirpirt. An einen dieser Affen ist unser besonderes Interesse geknüpft. Doch glaube ich auch über die anderen Affen die immerhin bemerkenswerthen Notizen, möglichst im Wortlaute wie sie

mir zugegangen sind, in der Anmerkung[1]) vorlegen zu sollen. Hier folgt das Protocoll über den ersten Affen, bis zum 30. Mai nach den brieflichen Mittheilungen von Herrn Edmunds, vom 1. Juni an nach den hiesigen Beobachtungen.

15. Jan. Thyreoidectomie. Gewicht 2,3 kg. (Ein zur Controle dienender unversehrter Affe — der zweite Affe — wiegt am 15. Jan. 2,0 kg und am 11. März 2,15 kg.)

25. Jan. Die Augenlidspalte erscheint kleiner als beim Controlaffen.

28. Jan. Ist viel schwächer als der Controlaffe: kann kaum auf die Stange des Käfigs steigen. Vom oberen Theile der Brust ist Haar ausgefallen. Oberlippenregion scheint ödematös. Gewicht 2,1 kg.

3. Febr. Wie 28. Jan. Gewicht 2,15 kg.

12. Febr. Schwäche, Dünne und Haarausfall wie zuvor. Man kann an der Verengung der Augenlidspalte und der Schwellung der Oberlippe zweifeln. Gewicht 1,95 kg.

19. Febr. Viel stärker.

8. März. Wieder schwächer. Augen weniger hervorragend als beim Controlaffen. Gewicht 2,25 kg.

22. März. Mehr Haarausfall von Brust vorn!

26. März. Mehr Haarausfall: alles vorn am Halse ist ganz kahl (haarlos) in Ausdehnung bis zum Acromion jederseits; anderswo lässt sich das Haar viel leichter ausziehen als beim normalen Affen. [Bemerkung: Der Haarausfall kommt beim Myxödem bei Frauen vor, und ich (Edm.) habe ihn früher bei Affen gesehen; so erwarte ich, dass dieser Affe die als Myxödem bekannte Krankheit bereits hat und schlimmer haben wird.]

15. April. Andauernd ganz gesund (continues in fair health), nur der

[1]) Zweiter Affe. 11. März totale Thyreoidectomie. 15. März etwas Schwellung an den unteren Augenlidern. 25. März todt gefunden. Die beiden Tage vorher etwas Diarrhoe. Den Nachmittag vor dem Tode wohlausgeprägte Krämpfe am After (wie man sie bei schilddrüsenlosen Hunden sieht). Wunde per primam geheilt. (Der Affe ist unter den nervösen oder acuten Symptomen der Athyreoidea gestorben, bevor die anderen Symptome auftreten konnten.)

Dritter Affe. 22. März Operation. 27. März, bisher kein Symptom. 3. April Tod unter den acuten Symptomen Tremor u. s. w.

Vierter Affe. 26. März Operation. 3. April Tremor und auch etwas Schwellung unter den Augen — ganz deutlich —; das Haar geht zu leicht aus. Affe erhält einige Dosen eines Schilddrüsen-Präparates, und der Tremor verschwindet. 16. April, das Haarausgehen ist geblieben; Affe erscheint viel dünner. 24. April Tod. [Der Affe hatte wohlausgeprägtes Oedem unter den Augen und möglicherweise auch der Lippen; auch liess sich das Haar zu leicht ausziehen und fiel (zu sehr) freiwillig aus.]

obere Theil der Brust ist stellenweise vollkommen haarlos, und anderswo geht das Haar, wenn man zieht, zu leicht aus.

30. Mai. Hat jetzt wohlausgeprägte (well marked) Symptome von Myxödem. Das Gesicht ist geschwollen, besonders unter den Augen, wie man es beim Myxödem des Menschen sieht. Das Oedem des Gesichts wurde am 28. Mai bemerkt, und ich (Edm.) sah es am 29. Mai, wo es wohlausgeprägt war, ebenso wie die geistige Schlaffheit (mental lassitude). Die Anschwellung des Gesichts war beiderseitig.

Der Affe wurde mir am Vormittag des 1. Juni durch seinen Londoner Wärter überbracht, der mir noch sagte, dass die Anschwellung inzwischen zurückgegangen sei, und dass der Affe zuletzt 2,5 kg gewogen habe. Nach einer mir übersandten Photographie vom 29. Mai war die Anschwellung vorwiegend auf der rechten Seite.

1. Juni. Etwas blasses (wie anämisches) Aussehen. Bauch aufgetrieben. Im Gesichte rechts hinter dem Jochbogen und unterhalb desselben eine deutliche mässige Anschwellung (ganz deutlich durch den Vergleich mit der Gesichtspartie links, an welcher eine Vertiefung). Rechtes Auge etwas kleiner als das linke; sehr schwache Schwellung an der äusseren Partie des rechten unteren Augenlides, vielleicht spurweise Schwellung des rechten oberen Augenlides. Die Quer- oder Schrägfalten des Gesichts zwischen Nasenwurzel und Mund rechts wie links gleichmässig und normal. Haarkleid normal, auch an Brust so, wie wir es bei allen unseren Affen sehen; auch lassen sich die Haare nirgends leichter als normal ausziehen. Ueberhaupt keine Abnormitäten sonst. Sehr munter. Frisst gut.

2. Juni. Die leichte ödematöse Schwellung an rechter Gesichtshälfte hat abgenommen. — Herr Rudolf Virchow, der auf meine Bitte den Affen untersuchte, bestätigt die Befunde und meint, dass auf einen cariösen Zahn als Ursache der Schwellung zu untersuchen sei.

3. Juni. Die Schwellung hat noch mehr abgenommen.

4. Juni. Die Schwellung hat sich ganz verloren, so dass auch Gesicht normal. — Demonstration des Affen in der Sitzung der Physiologischen Gesellschaft.

11. Juni. Bisher ganz unverändert wohl und munter. Nur ist bemerkt worden, dass der Affe beim Greifen, Stützen u. s. w. den rechten Arm bevorzugt, und dass er, wenn er feine Bewegungen mit Hülfe der Hände zu machen hat, wie z. B. beim Säubern seines Pelzes, die Bewegungen mit der linken Hand etwas weniger fein ausführt, als mit der rechten. Kein Haarausfall.

15. Juni. Gestern Abend noch unverändert wohl. Zeigt früh 7½ Uhr Parese beider Arme und nimmt Zwieback, Kirschen u. s. w. mit dem Munde auf. Um 10½ Uhr bewegt Affe die Arme wieder, und noch vor 12 Uhr ist er ganz in der alten Verfassung, greift, klettert u. s. w. wie zuvor.

24. Juni. Nachdem Affe so lange normal, wird heute früh wieder solche Parese der Arme bemerkt wie am 15. Juni, doch ist dieselbe schwächer und hat sich schon vor 11 Uhr ganz verloren, so dass Affe wieder in alter

Verfassung. Frisst und trinkt immer gut. Gewicht 2,55 kg. Keine Spur von Haarausfall, überall normale Behaarung; auch lassen sich die Haare nirgends leichter als normal ausziehen.

14. Juli. Unverändert normal. Sehr munter. Gewicht 2,43 kg.

19. Juli. Zeigt früh wieder die Parese der Arme, ist aber schon von 10¼ Uhr an wieder normal.

21. Juli. Bis 9¼ Uhr früh normal, dann wieder Parese der Arme. Von 10¼ Uhr an während des ganzen Tages Zittern und Ungeschicktheit der Arme beim Greifen; auch bleibt Affe am Boden des Käfigs, klettert nicht, geht nicht auf die Stange u. s. w.

22. Juli. Früh Affe wieder normal und munter.

10. Oct. Bisher ganz normal und sehr munter. Gar keine Abnormitäten (auch kein Haarausfall, keine leichtere Ausziehbarkeit der Haare). Affe benutzt zum Greifen mit Vorliebe den rechten Arm, greift und fasst aber ebenso gut und fein mit linkem Arm und linker Hand.

Gewicht: 31. Juli 2,45 kg; 9. Aug. 2,5; 14. Sept. 2,5; 30. Sept. 2,55.

Dieses Protocoll spricht so deutlich, dass ich kaum etwas hinzuzufügen brauche. Der Versuch reiht sich meinen Versuchen an und ähnelt in der öfteren Wiederkehr der Tetanie-Erscheinnngen, die offenbar schon vor dem 28. Januar aufgetreten und nur Anfangs der Beobachtung entgangen sind, dem Versuche am Affen E (vergl. auch Katze XI). Durch welche Zufälligkeiten die leichten und bald wieder verschwindenden Oedeme am Gesichte veranlasst waren, lohnt nicht der Erwägung, da diese Oedeme für unsere Myxödemfrage bedeutungslos sind; wie sie sich bei dem ersten, zweiten und vierten Affen so bald nach der Operation eingestellt haben, werden sie natürlich Nebenverletzungen bei der Operation zuzuschreiben sein. Bei meinen Versuchen an Affen sind solche Oedeme gar nicht vorgekommen, eben so wenig wie ein stellenweises Ausfallen und eine leichte Ausziehbarkeit der Haare, die ich überhaupt nur in den Endstadien der Gefangenschafts-Kachexie bei Affen beobachtet habe. Ich muss für die Edmunds'schen Haarbefunde an den natürlichen Haarwechsel denken oder an das Wirken von Ungeziefer, das wir bei dem mir übersandten Affen in auffälliger Menge gerade vorn an der Brust in den Haaren fanden. Wäre es aber selbst anders, so würde der Verlauf des Versuches am ersten Affen eindringlich genug, wie ich meine, lehren, dass das Fehlen der Schilddrüse am Haarausfall durchaus unschuldig war.

Dass bei anderen Versuchsthieren, als beim Affen, der

Schilddrüsen-Exstirpation Myxödem oder myxödematöse Kachexie folge, ist meines Wissens nicht behauptet worden und würde ja auch durch hundertfältige Erfahrung widerlegt sein. Wenn Edmunds in jener neuerlichen Mittheilung (S. 489) unter vielen der Schilddrüse beraubten Kaninchen bei einigen wenigen einen dem Myxödem beim Menschen ähnelnden Zustand bemerkt zu haben angiebt — Unwohlsein (the general health failed), Haarausfall und ein bemerkenswerthes (remarkable) Oedem des unteren Theiles des Gesichts —, so hat er doch gewiss selber nicht ernstlich mit solcher Symptomentrias Myxödem dargethan wissen wollen und wird nicht einmal die Aehnlichkeit mit Myxödem mehr vertreten nach der Klarlegung, welche sein obiger Versuch am Affen über den Unwerth der Symptome gebracht hat.

3.

Und endlich ist auch das nicht richtig, dass die durch die Schilddrüsen-Exstirpation herbeigeführte Krankheit durch die künstliche Zufuhr von Schilddrüsensubstanz verhütet oder beseitigt wird.

Man will dafür vielfach den experimentellen Nachweis erbracht haben, wo man den Thieren intravenös oder subcutan oder durch den Verdauungstractus Schilddrüsenextract, Schilddrüsentabletten, Thyraden, Jodothyrin und dergl. einverleibte. Aber den Untersuchungen mit den günstigen Ergebnissen stehen für jede der zugeführten Substanzen andere Untersuchungen gegenüber, welche entgegengesetzte Ergebnisse lieferten: dasselbe Präparat, welches der Eine wirksam fand, hat dem Anderen unwirksam sich erwiesen; was hier als sicheres Heil- und Schutzmittel erkannt war, hat dort als ganz nutzlos sich herausgestellt. Und man kann sich nicht über die Widersprüche wundern, wenn man weiter Einsicht in die Untersuchungen nimmt; denn dieselben sind nicht bloss in der Regel auf eine unzureichende Zahl von Versuchen beschränkt, sondern verrathen auch einen, ich muss sagen, unglaublichen Mangel, sei es an Kritik, sei es an Kenntniss des mannichfaltigen Verlaufes der Tetanie. Erläuterungen an beliebig herausgegriffenen Beispielen würden den Zweck nicht erfüllen, und eine allgemeine

Musterung würde ein Buch erfordern und geisttödtende Arbeit, zu der ich mich nicht verstehen kann. Es bleibt deshalb nichts übrig, als dass ich mich erbiete, in jedem widersprechenden Einzelfalle, für den es verlangt werden sollte, die einfach zu übersehenden Fehler, welche man beging, darzulegen, wenn ich es als das wahre Ergebniss aller vorliegenden Untersuchungen hinstelle, dass irgend ein Einfluss der eingeführten Schilddrüsensubstanzen auf den Eintritt oder den Verlauf der Krankheit nicht nachzuweisen war.

Zu demselben Ergebnisse haben auch die Prüfungen geführt, welche im Laufe der Jahre in meinem Laboratorium, jedesmal in der Erwartung eines günstigen Erfolges, vorgenommen und an einer ansehnlichen Anzahl von Hunden durchgeführt worden sind. Herr Dr. Paul Thuneberg aus Helsingfors hat im Jahre 1891 Schilddrüsenextract nach Vassale injicirt, und Herr Dr. J. Keuten hat im Jahre 1893 wiederum solche Injectionen gemacht. Herr Dr. H. Stabel hat im vorigen Jahre mit Jodothyrin, wie mit Thyraden experimentirt. In diesem Jahre hat Herr Dr. Ang. Pugliese aus Bologna Schilddrüsentabletten (Burroughs, Wellcome & Co., London) verfüttert[1]). Dabei sind nicht bloss die angeblich wirksamen Dosen, sondern auch grössere Mengen zur Verwendung gekommen und meist nicht erst vom Beginne der Erkrankung, sondern schon vom Tage der Schilddrüsen-Exstirpation an und manchmal die Tage vorher. Unverändert aber nahmen die schweren, wie die leichteren Erkrankungen ihren Verlauf; und wenn einmal ein Hund nicht erkrankte, so blieb er auch in der Folge gesund, wenn die Schilddrüsensubstanz nicht mehr eingeführt wurde. Ja, der tückische Zufall hat es gewollt, dass bei der Thuneberg'schen Versuchsreihe an 12 Hunden die 11 mit Schilddrüsenextract behandelten Hunde alle erkrankten und starben, während der zur Controle nicht behandelte Hund gesund blieb; dass an diesem Hunde Herr Thuneberg vergebens nach einer Neben-

[1]) Ueber die Versuche von Thuneberg habe ich kurz der Berliner Physiologischen Gesellschaft berichtet (Archiv für Anat. und Physiol., Physiol. Abth. 1892. S. 162). — Die Untersuchung von Stabel s. Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 33 ff. — Die Veröffentlichung der Untersuchung von Pugliese wird demnächst erfolgen.

schilddrüse oder einem Schilddrüsenreste suchte, sei nebenbei angemerkt.

Doch bleibt noch eine ganz andersartige künstliche Zufuhr von Schilddrüsensubstanz in Betracht zu ziehen, eine Zufuhr, welche man nur uneigentlich oder zum Theil künstlich könnte nennen wollen, die durch eine transplantirte Schilddrüse.

In Verfolgung eines von Schiff gefassten, aber nicht ganz geklärten und nur unvollkommen in's Werk gesetzten Planes hat v. Eiselsberg[1]) mit vorzüglicher Technik den Versuch durchgeführt, dass er bei einem Thiere zuerst einen Lappen der Schilddrüse dem Halse entnahm und ohne Verzug in die Bauchwand zwischen Fascie und Peritonäum übertrug, dann zu einer späteren Zeit den zweiten Lappen der Schilddrüse am Halse exstirpirte und endlich nach längerer Zeit auch den in die Bauchwand eingeheilten Schilddrüsenlappen entfernte. Gleichmässig bei vier Katzen war der Erfolg, dass das Thier auch nach der zweiten Operation, in Folge welcher ihm die Schilddrüse am Halse gänzlich fehlte, gesund blieb, dagegen nach der dritten Operation, als es noch den Schilddrüsenlappen am Bauche, der sich vascularisirt und wohlerhalten erwies, verloren hatte, bald der Tetanie verfiel und starb. Nun liess sich nach v. Eiselsberg, da sonst die Katzen constant auf die Schilddrüsen-Exstirpation mit schwerer, tödtlicher Tetanie reagirten, das Nichterkranken jener vier Katzen nach derselben Exstirpation lediglich dem Vorhandensein des transplantirten Schilddrüsenlappens am Bauche zuschreiben. Es war deshalb anzunehmen, dass die Schilddrüse am Halse auf die Dauer functionell — in Production und Secretion — durch die verpflanzte Drüse am Bauche ersetzt und dadurch das Eintreten der Tetanie verhütet wurde. Den sicheren Beweis dafür erbrachte denn auch die dritte Operation, da nunmehr der Entfernung des transplantirten Schilddrüsenlappens am Bauche die tödtliche Tetanie gerade so nachfolgte, wie sonst der Schilddrüsen-Exstirpation.

Allein diese Eiselsberg'sche Untersuchung, deren überzeugender Kraft man sich zunächst nicht entziehen kann, ruht doch, wie die Wiederholung der Versuche zeigt, nicht auf festem Grunde.

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1892. No. 5.

Ich habe zwei Reihen von Versuchen nach v. Eiselsberg an 16 und 15 Katzen 1892 und 1893 unternommen und will hier eine Uebersicht über alle meine Versuche geben. Dem Verfahren von v. Eiselsberg bin ich in allen Stücken auf's Genaueste gefolgt. Die Wunden sind mit verschwindenden Ausnahmen, die ich anführen werde, alle bestens per primam verheilt. Von den 31 Katzen sind zwei nach der ersten Operation gestorben: ein sehr abgemagerter und verwahrloster alter Kater nach fünf Tagen an einer infectiösen Pleuropneumonie und eine sehr fette Katze schon am dritten Tage, nach der ersten Fütterung mit Fleisch, unter starker Speichelung und Krämpfen, so dass hier wohl einer der seltenen Fälle vorlag, in welchen schon die Exstirpation eines Schilddrüsenlappens die tödtliche Krankheit herbeiführt[1]). Ferner sind zwei Katzen bei der zweiten Operation in der Narkose zu Grunde gegangen. Bei den übrigen 27 Katzen ist die Transplantation mir 17mal ebenso gelungen, wie v. Eiselsberg. Meist sah man schon beim Ausschneiden der transplantirten Drüse 1—2 ansehnliche Blutgefässe vom Peritonäum oder von der Musculatur zur Drüse ziehen; frisch durchschnitten, blutete die Drüse deutlich von den Schnittflächen aus. An den gefärbten Querschnitten der gehärteten Drüse erwies sich der Bau der Schilddrüse erhalten, gerade so wie es v. Eiselsberg's Figg. 2 in seinen Mittheilungen von 1890 und 1892[2]) darstellen; die dicht gedrängten Follikel mit normalen Epithelzellen enthielten oft Colloid, besonders die mehr peripherischen Follikel, die zugleich im Allgemeinen grösser waren als die mehr centralen. Nur an dieser oder jener Partie der Drüse zeigten die Querschnitte das Drüsengewebe zu einem Theile ersetzt, und zwar regelmässig durch einen gefässhaltigen Bindegewebszug, der, von der Peripherie verhältnissmässig schmal ausgehend, nach der Mitte hin bald rascher, bald langsamer und mehr oder weniger beträchtlich sich verbreiterte, manchmal ausserdem noch durch kleine, innerhalb des Bindegewebszuges oder in seiner Umgebung gelegene Bezirke, in welchen mehr oder weniger deutlich zusammengesinterte, geschrumpfte und in

[1]) Vergl. Sitzungsber. der Berliner Akademie. 1887. S. 830.

[2]) v. Eiselsberg, 1) Ueber Tetanie im Anschlusse an Kropf-Operationen. Wien 1890. 2) Wiener klin. Wochenschr. 1892. No. 5.

ihrer Struktur untergegangene Follikel mit groben dunklen Körnern oder Körnerhaufen im Innern zu erkennen waren. Die Bilder entsprachen hier v. Eiselsberg's Fig. 1 in seiner Mittheilung von 1892, ausser dass die bindegewebige Zone immer kleiner und meist viel kleiner war. Soweit ich mittelst Durchsicht der Querschnittserien zu schätzen vermochte, war sicher nie die Hälfte, oft nicht ein Viertel und einigemal noch viel weniger von der Drüsensubstanz zerstört. Die anderen 10 Male ist mir die Transplantation misslungen oder wenigstens nicht so, wie v. Eiselsberg, gelungen. Bei der Katze A war die Drüsensubstanz gänzlich untergegangen, bei den Katzen B, C, D, E und F bis auf kurze einfache Reihen von Randfollikeln, bei der Katze G bis auf Follikelgruppen an den Polen und ein paar Follikelreihen hier und da am übrigen Rande der Drüse. Mehr war von der Drüsensubstanz erhalten bei den Katzen H, I und K. Der Bindegewebszug, welchen wir bei den gelungenen Transplantationen fanden, war hier an seinem centralen Ende weiter ausgebreitet, als dort, und die mit dunklen Körnern erfüllten Bezirke waren grösser; immerhin waren noch Randstücke der Drüse follikelhaltig, freilich wesentlich schmalere, als Fig. 1 der Eiselsberg'schen Mittheilung von 1892 zeigt. Nach meiner Schätzung war bei der Katze H etwa $\frac{9}{10}$, bei der Katze I etwa $\frac{5}{6}$, bei der Katze K mindestens $\frac{2}{3}$ von der Drüsensubstanz zerstört. Soweit Follikel bei den nicht gelungenen Transplantationen am Rande der Drüse sichtbar waren, hatten sie das normale Epithel und enthielten sie oft Colloid.

Das Verhalten der Katzen war das folgende:

Transplantation nicht gelungen.

A. 28. Oct. Operation I. 14. Nov. Erbrechen; 16. Nov. Diarrhoe und Abmagerung bis
29. Nov. Operation II. 30. Nov. schwache Tetanie, andauernd bis
6. März Operation III. 7. März Tetanie bis 12. März †.
Gewicht: 21. Dec. 2,85 kg; 9. Jan. 3,1; 6. Febr. 3,25; 6. März 3,2; 12. März 3,0.

B. 4. Nov. Oper. I. Normal.
6. Dec. Oper. II. 9. Dec. Tetanie bis 15. Dec. †.

C. 11. Juni Oper. I. Normal.
7. Juli Oper. II. 8. Juli Tetanie bis 23. Juli, dann normal; nimmt

nach 23. Juli unter Nahrungsaufnahme sichtlich zu, frisst aber später wieder schlechter und † 15. Sept.

D. 24. Oct. Oper. I. Normal.
25. Nov. Oper. II. 26. Nov. Tetanie bis 30. Nov. †.

E. 9. Nov. Oper. I. Normal.
12. Dec. Oper. II. 16. Dec. Lecken, Schlucken, Augenkneifen; sonst normal bis
11. Jan. Oper. III. 12. Jan. Lecken, Schlucken, Augenkneifen; 13. Jan. Tetanie bis 23. Jan. †.

F. 9. Dec. Oper. I. Normal.
10. Jan. Oper. II. 11. Jan. Tetanie bis 13. Jan. †.

G. 5. Nov. Oper. I. Normal.
9. Dec. Oper. II. 10. Dec. Tetanie bis 16. Dec.; frisst nicht; 27. Dec. †.

H. 6. Dec. Oper. I. Normal.
6. Jan. Oper. II. 10. und 11. Jan. Erbrechen; 13. Jan. schwache Tetanie bis 18. Jan., ebenso 26.—28. Jan., 13. Febr.
28. Febr. Oper. III. 7. März Tetanie bis 14. April †.
Gewicht: 6. Jan. 4,0 kg; 28. Jan. 3,5; 28. Febr. 3,9; 14. März 3,5; 29. März 3,15; 12. April 2,65.

I. 5. Dec. Oper. I. Normal. 2. Jan. Abscess in Folge Oberkiefer-Nekrose.
5. Jan. Oper. II. 6. Jan. Tetanie bis 10. Febr.; dann normal; durch immer neue Abscesse geschwächt, 4. März †.

K. 21. April Oper. I. Normal.
19. Mai Oper. II. 20. Mai Tetanie bis 28. Mai, dann nur Schluck- oder Brechbewegungen.
21. Juni Oper. III. 22. Juni Tetanie bis 29. Juni †.

Transplantation gelungen.

L. 4. Aug. Oper. I. Normal.
21. Sept. Oper. II. Normal.
6. Oct. Oper. III. 7. Oct. Tetanie bis 14. Oct. †.

M. 22. Oct. Oper. I. Normal.
23. Nov. Oper. II. Normal.
21. Dec. Oper. III. 22. Dec. Tetanie bis 29. Dec. †. Zweierbsengrosser Abscess um eine Bauchnaht und fibrinös-eitrige Pleuritis.

N. 11. Nov. Oper. I. Normal.
16. Dec. Oper. II. Normal. Mehrmals Niesen und Husten.
13. Jan. Oper. III. 14. Jan. Tetanie bis 25. Jan. †.

O. 7. Dec. Oper. I. Normal.
9. Jan. Oper. II. Normal.
15. Febr. Oper. III. Normal bis 24. Febr. (wo durch Wiegen sehr aufgeregt); 25. und 26. Febr. Lecken, Schlucken, Hyperästhesie; 27. Febr. Tetanie bis 2. März †.

P. 8. Juni Oper. I. Normal.
11. Juli Oper. II. Normal; 10. Oct. durch Chloroformiren getödtet.

Q. 21. Oct. Oper. I. Normal.
22. Nov. Oper. II. 23. Nov. Tetanie bis 6. Dec. †.

R. 1. März Oper. I. Normal.
5. April Oper. II. 11.—13. April Niesen, Schlucken, Brechbewegungen; sonst normal. Wird 30. April narkotisirt und aufgebunden, wie zur III. Operation; 2. Mai Tetanie bis 10. Mai †.

S. 21. März Oper. I. Normal.
20. April Oper. II. 21. April Tetanie, dann normal; 24. Mai bei III. Oper. † in Narkose.

T. 25. Mai Oper. I. Normal.
24. Juni Oper. II. 25. Juni Tetanie, dann normal; 25. Juli bei III. Oper. † in Narkose. (Hat 10. Juli Junge geworfen.)

U. 14. Dec. Oper. I. Normal.
20. Jan. Oper. II. 24. Jan. Lecken und Schlucken; 27. Jan. Erbrechen; 30. Jan. bis 14. Febr. hin und wieder bei Bewegungen spärliche Zuckungen; sonst normal.
22. Febr. Oper. III. Normal; 10. März und 11. März Kratzen und vereinzelte Zuckungen; 13. März Lecken und Schlucken; 20. März Brechbewegungen; 4. April spärliche Zuckungen; 7. April bis 6. Mai hin und wieder Erbrechen; 12. Mai Erbrechen, schwache Zuckungen, erschwerte Respiration, schleimbedeckte blutige Fäces, Kollern im Leibe, bis 15. Mai †. Bauchorgane sehr hyperämisch.
Gewicht: 15. Febr. 3,65 kg; 22. Febr. 3,7; 16. März 3,0; 29. März 3,8; 12. April 4,0; 26. April 4,55; 9. Mai 4,5; 15. Mai 3,8.

V. 3. Dec. Oper. I. Normal.
4. Jan. Oper. II. 5. Jan. und 14. Jan. Erbrechen; 18. Jan. Fassen von Fleisch mit dem Munde und Schlucken sind erschwert; sonst normal.
7. Febr. Oper. III. 10. Febr. bei Bewegung ein Mal schwache Zuckungen von noch nicht 1 Min. Dauer, ebenso 18. März, 26. April, (?) 2. Mai. Vom 4. März an öfters Erbrechen. Sonst normal, bis 21. Nov. durch Chloroformiren getödtet.
Gewicht: 4. Jan. 3,45 kg; 7. Febr. 3,35; 13. März 3,3; 10. April 3,35; 9. Mai 3,4; 13. Juni 3,75; 30. Juni 3,85; 14. Juli 3,7; 8. Aug. 3,5; 19. Sept. 4,0 — Katze kommt aus dem warmen Zimmer und guter Pflege in den kühlen Stall und schlechtere Pflege —; 24. Oct. 3,55; 13. Nov. 3,1; 21. Nov. 2,75.
An der linken Halsseite wird auf der Trachea da, wo das untere Ende des Schilddrüsenlappens sich befunden hatte, ein hirsekorngrosses Knötchen von Schilddrüsengewebe gefunden.

W. 4. März Oper. I. Normal.
19. April Oper. II. Normal.
13. Mai Oper. III. Normal. 18. Mai, das prolabirte Netz in Narkose

abgetragen. 23. Mai, wirft 5 Junge, die man sie bis 25. Mai säugen lässt. 24. Mai Diarrhoe. Sonst immer normal. 27. Mai †. Leicht eitrige Peritonitis.

X. 8. Juni Oper. I. Normal. (Wirft 16. Juni Junge.)
5. Juli Oper. II. Normal.
1. Aug. Oper. III. Normal; 9. Aug. Prolaps; brandiges Netzstück abgetragen, Darm reponirt; 10. Aug. †.

Y. 27. Mai Oper. I. Normal[1]).
7. Juli Oper. II. Normal.
29. Juli Oper. III. 31. Juli Erbrechen mit Herzpalpitationen, sonst normal; 11. Oct. durch Chloroformiren getödtet.
An der linken Halsseite wird oberhalb des unteren Unterbindungsknotens ein zweistecknadelkopfgrosses Körperchen von Schilddrüsengewebe gefunden.

Z. 1. Juni Oper. I. Normal.
1. Juli Oper. II. Normal. (Wirft 2. Juli Junge.)
27. Juli Oper. III. Normal; 11. Oct. durch Chloroformiren getödtet.

AA. 2. März Oper. I. Normal.
19. April Oper. II. Normal.
25. Mai Oper. III. Normal; 17. Aug. (nach Springen aus Käfig) Tetanie; nimmt dann nur noch wenig Nahrung und † 5. Sept.
Gewicht: 7. Juli 4,0 kg; 28. Juli 3,9; 13. Aug. 4,2; schliesslich mässige Abmagerung.

BB. 18. Oct. Oper. I. Normal.
21. Nov. Oper. II. Normal.
20. Dec. Oper. III. Normal; 20. Mai Niesen, Husten, Brechbewegungen; 31. Mai Tetanie bis 6. Juni †.
Gewicht: 29. März 2,95—3,0 kg; 12. April 3,0; 26. April 3,25; 9. Mai 3,15; 24. Mai 3,45; 6. Juni 2,8.

Bei gelungener Transplantation kommt es demnach allerdings vor, dass, wie es v. Eiselsberg beschrieb, nicht dem Verluste der Schilddrüse am Halse, sondern erst der Entfernung des Schilddrüsenlappens am Bauche die Tetanie folgt [Vers. L, M, N, (?) O]. Aber in den meisten Fällen ist es anders: da folgt die Tetanie schon dem Verluste der Schilddrüse am Halse, trotzdem dass noch der Schilddrüsenlappen am Bauche vorhanden ist (Vers. Q, R, S, T, U, V); oder es folgt die Tetanie, die

[1]) An der Katze Y kamen vom 28. Mai an — wohl nur vorher nicht bemerkte — linksseitige und vom 25. Juni an auch schwächere rechtsseitige klonische Gesichtsmuskelkrämpfe von bald grösserer, bald geringerer Stärke während der ganzen Dauer des Versuches zur Beobachtung.

nach dem Verluste der Schilddrüse am Halse ausgeblieben ist, auch nicht der Entfernung des Schilddrüsenlappens am Bauche (Vers. W, X, Y, Z, AA, BB). Was v. Eiselsberg durch seine Versuche, welche ausschliesslich zu den erstgenannten Ergebnissen führten, sicher bewiesen zu haben glaubte, dass die Schilddrüse am Halse auf die Dauer functionell — in Production und Secretion — durch den verpflanzten Schilddrüsenlappen am Bauche ersetzt und dadurch das Eintreten der Tetanie verhütet wird, thun also meine Versuche mit den andersartigen Ergebnissen sicher als unrichtig dar[1]).

Den Einwand, dass meine gelungenen Transplantationen doch vielleicht weniger gelungen waren, als die von v. Eisels-

[1]) Beiläufig sei bemerkt, dass v. Eiselsberg's Betrachtungen schon nach den Bedingungen eines seiner Versuche unzulässig erscheinen durften. In seinem II. Falle waren die erste Operation am 3. Juli und die zweite am 8. Juli ausgeführt. Da nun nach der dritten Operation von seinen 4 Katzen 3 schon am nächsten und 1 am zweitfolgenden Tage erkrankt sind, müsste dort im II. Falle, damit die Katze nicht nach der zweiten Operation erkrankte, der in die Bauchwand versenkte Schilddrüsenlappen in 5, längstens 6 Tagen nicht nur befestigt und vascularisirt worden sein, sondern auch bereits die nöthige Menge von Schilddrüsensecret durch die neuen Blutgefässe oder gar die neuen Lymphgefässe dem Kreislaufe zugeführt haben! — Auch sei hier einer vorläufigen Notiz von Ughetti gedacht, welche noch in demselben Jahre, wie die Eiselsberg'sche Mittheilung, über den Eiselsberg'schen ähnliche Versuche erschienen ist (Riforma medica. n. 282. Dicembre 1892). Man findet nackt die folgenden Ergebnisse aufgeführt, welche in vielen Beziehungen mit denjenigen der Injection von Schilddrüsensaft übereinstimmen sollen: Einem Hunde kann nach Transplantation der Schilddrüse eines anderen Hundes oder eines Kaninchens die eigene Schilddrüse exstirpirt werden, ohne dass in den nächsten Monaten Tetanie eintritt; doch zeigt das Thier eine gewisse Abmagerung. Und wird dem Hunde oder der Katze lange nach der Exstirpation der eigenen Schilddrüse die transplantirte Schilddrüse oder das, was von derselben übrig geblieben ist, exstirpirt, so verfällt zuweilen das Thier der Tetanie, zuweilen nicht; im ersteren Falle tritt die Tetanie immer später ein, als nach der gemeinen Schilddrüsen - Exstirpation, im letzteren Falle bleibt das Thier, mehrere Monate beobachtet, gesund. Die ausführliche Arbeit, die nach weiteren Untersuchungen nachfolgen sollte, ist bisher ausgeblieben.

berg, haben schon meine oben angegebenen Befunde an den verpflanzten Drüsenlappen ausgeschlossen, welche mindestens ebenso günstige, wie die Eiselsberg'schen, waren. Nunmehr steht ihm noch entgegen, dass ich ja bei manchen Versuchen ganz dieselben Ergebnisse, wie v. Eiselsberg, erhalten habe, und dass bei vielen meiner übrigen Versuche die gelungene Transplantation nach v. Eiselsberg gerade dadurch bewiesen wird, dass das Thier nach der zweiten Operation gesund blieb. Es bleibt deshalb nur daran zu denken, dass die Grenze zwischen meinen gelungenen und nicht gelungenen Transplantationen, wie ich sie in Rücksicht auf die Eiselsberg'schen Transplantationen zog, im Uebrigen an sich keine fest gegebene ist, und zuzusehen, ob etwa meine Untersuchung ein anderes Aussehen gewinnt, wenn man jene Grenze in der einen oder der anderen Richtung verschiebt. Die Aufnahme der Vers. H, I und K unter die Fälle gelungener Transplantation würde jedoch nur die Anzahl derjenigen Versuche vermehren, in welchen schon der zweiten Operation Tetanie folgte. Und andererseits würde es auch an meinen Erfolgen gar nichts ändern, wenn man aus der Zahl meiner Fälle mit gelungener Transplantation die Versuche N, R, X und Z ausschiede, bei welchen im verpflanzten Lappen am wenigsten — nach meiner Schätzung nicht mindestens $\frac{2}{3}$ — von der Drüsensubstanz erhalten war.

Wird nun aber nicht durch den transplantirten Schilddrüsenlappen am Bauche die Schilddrüse am Halse ersetzt und so die Tetanie verhütet, woher rührte es dann, so wird man fragen, dass doch in manchen Fällen, wie bei den Eiselsberg'schen und einigen meiner Versuche, die Beseitigung des transplantirten Lappens die Tetanie mit sich brachte? Die Antwort kann nur lauten, dass, da der Verlust des transplantirten Lappens unschuldig war, die Maassnahmen zum Zwecke seiner Entfernung die Ursache abgaben. Und dafür treten auch meine Versuche ein. Denn beim Vers. A hat die durch Monate andauernde schwache Tetanie nach der dritten Operation so sich gesteigert, dass sie in wenigen Tagen zum Tode führte, und beim Vers. E ist der dritten Operation rasch tödtliche Tetanie gefolgt, ohne dass früher Tetanie bestanden hatte, höchstens dass einmal Vorboten der Tetanie (Lecken, Schlucken, Augenkneifen) sich

gezeigt hatten. In beiden Fällen war aber der Schilddrüsenlappen am Bauche, wie wir wissen, untergegangen, das eine Mal gänzlich, das andere Mal bis auf ein paar Randfollikel. Ferner ist beim Vers. K die bis dahin langsam verlaufende Tetanie nach der dritten Operation rasch tödtlich geworden. Endlich ist beim Vers. R mit gelungener Transplantation schon dem blossen Narkotisiren und Aufbinden des Thieres, wie wenn die dritte Operation hätte zur Ausführung kommen sollen, rasch tödtliche Tetanie gefolgt, nachdem vorher höchstens einmal Vorboten der Tetanie (Niesen, Schlucken, Brechbewegungen) zu bemerken gewesen waren. Die Maassnahmen bei der dritten Operation — Narkotisiren, Aufbinden, Verletzen — sind danach der Tetanie förderliche Momente: sie sind nicht die Ursache, dass es überhaupt zur Tetanie kommt, sie veranlassen auch nicht immer, dass die Tetanie auftritt oder, wo sie schwach ist, sich steigert, aber sie können den Ausbruch der drohenden Tetanie, wie eine mächtige Verstärkung der bestehenden Tetanie herbeiführen. Sie sind Gelegenheits- oder nebensächliche Ursachen, deren Wirken davon abhängt, ob und wie das Thier durch die Hauptursache, die Schilddrüsen-Exstirpation, in seiner Verfassung verändert ist. Bezüglich der Folgen der dritten Operation gehören also die Eiselsberg'schen Versuche und meine entsprechenden Versuche L, M und N in eine Reihe mit meinen Versuchen E und R, indem in allen diesen Fällen die Katzen für das Auftreten der Tetanie prädisponirt waren. Bei den Katzen E und R haben auch das Lecken, Schlucken, Augenkneifen u. s. w. und bei der Katze N das Niesen und Schlucken die Prädisposition zu erkennen gegeben. Dass in den anderen Fällen solche Vorboten der Tetanie nicht bemerkt sind, hat nichts zu besagen, da ja auch sonst, wo die Tetanie erst spät der Schilddrüsen-Exstirpation folgt, durch Monate hindurch alle Vorboten zu fehlen pflegen (vgl. z. B. Vers. AA und BB). Zudem können dergleichen Vorboten sehr wohl noch anderweitig aufgetreten und nur, wie es gar zu leicht geschieht, der Beobachtung entgangen sein.

Affecte und insbesondere Angst, heftige Bewegung, reichliche Fleischmahlzeit sind gleichfalls Gelegenheitsursachen, welche die Tetanie zur Erscheinung kommen lassen kön-

nen[1]), und damit findet wiederum Anderes seine Erklärung. Man kann es dem Zufall zuschreiben, das alle vier Katzen von v. Eiselsberg nach der zweiten Operation gesund geblieben und bald nach der dritten Operation der Tetanie verfallen sind. Aber man erfährt gelegentlich, dass bald nach der dritten Operation, um die Tetanie recht hervortreten zu lassen, die Thiere zum Gehen genöthigt oder an der Rückenhaut in die Höhe gehalten wurden, während von derartigen Maassnahmen nach der zweiten Operation nicht die Rede ist. Deshalb bin ich auf Grund meiner Erfahrungen zu glauben geneigt, dass auch v. Eiselsberg bei dem einen oder dem anderen seiner Versuche schon nach der zweiten Operation Symptome der Tetanie beobachtet haben würde, wenn er jene Methoden zur Prüfung auf Tetanie vor der dritten Operation in Anwendung gebracht hätte. Ich war bei meinen Transplantationsversuchen immer bemüht, die vorgenannten Gelegenheitsursachen auszuschliessen, und habe die Thiere innerhalb ihres Käfigs wie frei im Zimmer, unter möglichst andauernder Beobachtung derselben, sich selbst überlassen, wofern nicht gerade einmal ein Betasten oder Wiegen nothwendig war. Darauf ist es, wie ich glaube, zu einem Theile zurückzuführen, dass bei diesen Katzen der Procentsatz derjenigen Thiere, welche in den nächsten Wochen nach der Schilddrüsen-Exstirpation tetaniefrei blieben, etwa doppelt so gross war, wie bei den anderen Katzen, über welche die Uebersicht S. 273 unterrichtet, und welche eine ebenso vorsichtige Behandlung nicht erfuhren. Zum anderen Theile ist verantwortlich zu machen, dass an den letzteren Katzen auch einzeitige Schilddrüsen-Exstirpationen vorgenommen worden waren, welche wesentlich ungünstigere Ergebnisse lieferten, als die zweizeitigen. Nur das weiss ich mir nicht befriedigend zu erklären, dass in meinen 10 Fällen nicht gelungener Transplantation bloss 1mal, in meinen 17 Fällen gelungener Transplantation aber 11mal die Tetanie nach der zweiten Operation ausgeblieben ist. Da nicht weniger als 8 von jenen 10 Fällen nicht gelungener Transplantation meiner zweiten Versuchsreihe zugehören und

[1]) Vergl. Vers. O und AA. — Sitzungsber. der Berliner Akademie. 1888. S. 1066, 1072.

ganz nahe, 5 sogar unmittelbar auf einander folgen, haben offenbar zu der betreffenden Zeit meiner Untersuchung besondere Umstände obgewaltet, welche dem Gelingen der Transplantation ungünstig waren, und dieselben Umstände mögen das Auftreten der Tetanie begünstigt haben; aber Näheres über die Umstände, die vermuthlich in kleinen Abweichungen beim operativen Verfahren bestanden, hat sich nachträglich nicht mehr ermitteln lassen.

Ich habe zum Schlusse die Aufmerksamkeit auf die beiden letzten Versuche AA und BB zu lenken, bei welchen die Thiere nach der Schilddrüsen-Exstirpation, der nach Monatsfrist noch die Entfernung des transplantirten Schilddrüsenlappens folgte, durch 4 oder 6 Monate gesund und in bester Verfassung geblieben sind, sogar an Körpergewicht zugenommen haben und dann, in dem einen Falle nach heftiger Bewegung, der tödtlichen Tetanie verfallen sind. Hier bietet sich das Interessante dar, dass man am einzelnen Versuche, und zwar an einem Versuche, bei welchem der Tod des Thieres zweifellos durch die Schilddrüsen-Exstirpation verschuldet ist, übersieht, was ich nachwies, dass die Schilddrüse nicht ein lebenswichtiges Organ ist, dass ihr Ausfall weder eine Vergiftung durch normale Stoffwechselprodukte, noch myxödematöse Kachexie zur Folge hat und dass der Glaube an ihren functionellen Ersatz durch eine transplantirte Schilddrüse unbegründet ist. Denn auch dass die Schilddrüse nicht ein lebenswichtiges Organ ist, zeigt der Versuch. Ich habe allerdings oben S. 273 den bezüglichen Nachweis bloss damit geführt, dass eine ansehnliche Zahl von Thieren entweder überhaupt nicht oder nur leicht und vorübergehend in Folge der Schilddrüsen-Exstirpation erkrankt. Aber es versteht sich, dass ein Organ nicht lebenswichtig — wie die Leber, die Nieren, die Lungen u. s. w. — ist, d. h. Functionen hat, welche für die Erhaltung des Thieres nothwendig sind, wenn nach seiner Entfernung das Thier durch Wochen und Monate in ungestörter Gesundheit verbleiben kann. Man könnte daher sogar die durch nichts zu begründende Annahme wagen wollen, dass alle Thiere in Folge der Schilddrüsen-Exstirpation, wenn sie nicht vor der Zeit anderweitig ihr Ende finden, der Tetanie oder der Kachexie im Gefolge der Tetanie erliegen: und doch würde,

wie wir so viele Thiere durch Wochen und Monate nach der Schilddrüsen-Exstirpation gesund gefunden haben, es dabei bleiben, dass wohl die Entfernung der Schilddrüse das Leben gefährdet, nicht aber die Schilddrüse ein lebenswichtiges Organ ist.

XV.

Ueber Ependymveränderungen bei tuberculöser Meningitis.

Von Dr. Ophüls,
Assistenten am Pathologischen Institut zu Göttingen.

(Hierzu Taf. VI.)

Seitdem am pathologischen Institut zu Göttingen das Verhalten des Ependym bei tuberculöser Meningitis genauer beachtet worden ist, haben sich jedesmal an demselben typische Veränderungen nachweisen lassen, über deren Vorkommen in der Literatur auffallend wenig bekannt zu sein scheint. Ein kurzer Bericht über dieselben dürfte deshalb vielleicht nicht ohne Interesse sein.

Ich beginne mit einer Zusammenstellung der Beobachtungen, jedoch werde ich mich darauf beschränken, in jedem Falle kurz die wesentlichen Befunde am Gehirn anzugeben, und nur auf die am Ependym gefundenen Veränderungen genauer eingehen.

I. 1896/97. Sect. 145. 7½jähriger Knabe.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Tuberkelbildung an der Pia der Basis. Hydrocephalus acutus. „Zahlreiche, durchscheinende, graue Knötchen treten im Ependym besonders an den Streifenhügeln hervor.“ Conglomerattuberkel in der linken, hinteren Centralwindung.

II. 1896/97. Sect. 159. 12jähriger Knabe.

Befund: Zahlreiche Tuberkel an den Gefässen der Basis und der Convexität. Hydrocephalus acutus. „Das Ependym, besonders in den Hinterhörnern, mit kleinen Knötchen dicht besät. Ebenso deutlich treten die Knötchen an den Wandungen des erweiterten 3. Ventrikels hervor.

Der 4. Ventrikel zeigt keine deutliche Erweiterung, auch keine deutliche Körnung."

III. 1896/97. Sect. 188. 11jähriger Knabe.

Befund: Sulzige Infiltration an Stellen der Convexität und am Chiasma. Spärliche grosse Tuberkel an den Gefässen der Sylvi'schen Grube. Tuberculose der Plexus. Hydrocephalus acutus. „Die Innenfläche der Seitenventrikel erscheint überall deutlich gekörnt, besonders am Kopf des Nucleus caudatus. Am Boden des 4. Ventrikels auffallende rothe Flecke, zum Theil wohl Blutungen. Hierselbst auch ein deutliches graues Knötchen."

IV. 1896/97. Sect. 210. 8 Wochen altes Mädchen.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Tuberkelbildung an der Pia der Basis. „Das Ependym ist an dem Septum pellucidum, den vorderen Abschnitten des Vorderhorns, am Eingang in das Unterhorn, am Boden desselben durchsetzt von feinsten, eben sichtbaren, grauen Knötchen. Auch in dem Ependym des 4. Ventrikels finden sich zahlreiche graue Knötchen, die stellenweise eine bedeutendere Grösse erreichen, bis über stecknadelkopfgross werden."

V. 1896/97. Sect. 214. 8jähriges Mädchen.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Tuberkelbildung an der Pia der Basis. Hydrocephalus acutus. Tuberculose der Plexus. „Das Ependym am Boden der Vorderhörner, im Hinterhorn, im 3. Ventrikel, zu beiden Seiten des Septum pellucidum mit feinen grauen Knötchen besetzt. Im 5. Ventrikel sind einige Knötchen von hämorrhagischen Höfen umgeben."

VI. 1896/97. Sect. 216. 25jähriger Mann.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Pia der Basis. „Das Ependym aller Ventrikel durchsetzt von feinen, eben sichtbaren, grauen Knötchen, die am Boden des Vorderhorns besonders deutlich hervortreten." Tuberculose der Plexus. Hydrocephalus acutus.

VII. 1896/97. Sect. 217. 8jähriger Knabe.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Pia der Basis. „Das Ependym der Seitenventrikel, sowie des 4. Ventrikels ganz durchsetzt von grauen, durchscheinenden Knötchen." Hydrocephalus acutus. Tuberculose der Plexus.

VIII. 1897/98. Sect. 2. 34jähriger Mann.

Piatuberkel in der Gegend der rechten Centralwindung. Kleines Infiltrat und ausgedehnte Gefässtuberculose an der Basis. „Das Ependym aller Ventrikel zeigt auf der Oberfläche, besonders am Boden der Vorderhörner, des 3. Ventrikels und in den Unterhörnern zahlreiche grau durchscheinende, eben sichtbare Knötchen." Ganz geringer Hydrocephalus.

IX. 1897/98. Sect. 14. 20jähriger Mann.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Basis. Hydrocephalus acutus. „Am Boden des Vorderhorns, am Uebergang zwischen Hinterhorn und Unterhorn, im 3. Ventrikel und im 4. Ven-

trikel ist das Ependym reichlich durchsetzt von feinen, eben sichtbaren, grauen, durchscheinenden Knötchen."

X. 1897/98. Sect. 73. 9jähriger Knabe.

Befund: Tuberculose der Dura und Pia mater spinalis. Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Basis. Rechts Gefässtuberculose an der Convexität. Geringer Hydrocephalus acutus. Erweichung des Gewölbes und des Balkens. „Das Ependym der Streifenhügel, besonders des linken, zeigt zahlreiche feinste, graue, knotige Verdickungen. Dieselben finden sich auch im 3. Ventrikel, an den Gewölbeschenkeln und am Eingang in das Unterhorn, ebenso im 4. Ventrikel, wo sie zum Theil ein wenig grösser sind." Encephalomalacischer Heerd im linken Linsenkern, der auf Streifenhügel und Thalamus übergreift.

Die folgenden 4 Fälle verdanke ich dem gütigen Entgegenkommen der Herren Dr. Beneke, Prosector am herzoglichen Krankenhaus in Braunschweig, und Dr. Benda, Prosector am Urbankrankenhaus in Berlin. Ich möchte nicht verfehlen, denselben auch an dieser Stelle meinen besten Dank für die Ueberlassung des Untersuchungsmaterials, sowie für die Mittheilung der sonstigen Befunde bei den betreffenden Sectionen auszusprechen.

XI. (Dr. Beneke.)

Befund: Ausgedehnte tuberculöse Meningitis. Deutliche Knötchenbildung im Ependym.

XII. (Dr. Benda.) Erwachsene männliche Leiche.

Befund: Ausgedehnte Tuberculose der Pia. Hydrocephalus acutus. „In den Seitenventrikeln zahlreiche Knötchen, zum Theil mit beginnender Verkäsung; ebenso zahlreiche, aber kleiner und frischer aussehende im 3. Ventrikel. Im 4. Ventrikel sah ich keine Knötchen."

XIII. (Dr. Benda.)

Befund: Ganz frische Tuberculose der Meningen; kein sulziges Infiltrat. Hydrocephalus internus und externus. Feinste graue Knötchen im Ependym des 4. Ventrikels.

XIV. (Dr. Benda.) 22jähriger Mann.

Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Basis. An der Convexität Oedem der Pia und Hämorrhagien in derselben. „Beide Seitenventrikel enthalten eine geringe Menge fast klarer Flüssigkeit. Im Ependym, besonders an der Stria cornea beiderseits zahlreiche, feinste Tuberkel." Tuberculose der Plexus. In den Basalganglien erweichte, von Blutungen durchsetzte Heerde.

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich, konnten in allen diesen Fällen von tuberculöser Meningitis regelmässig feine

Knötchen im Ependym erkannt werden. Dieselben stellten sich makroskopisch gewöhnlich dar als eben sichtbare bis stecknadelkopfgrosse, grau durchscheinende Gebilde, die erst, wenn man das Licht auf der sonst glatten Ependymoberfläche spiegeln lässt, deutlich hervortreten. Das Ependym bot also in seinem makroskopischen Verhalten keine Verschiedenheiten von dem Aussehen bei Ependymitis granulosa. Nur bei einem Fall (XII) finden wir vermerkt, dass bei einem Theil der Knötchen im Centrum verkäste Stellen zu erkennen waren. Aus den Protocollen geht fernerhin hervor, dass diese Knötchen nicht regellos über die ganze Ventrikeloberfläche zerstreut waren, sondern gewöhnlich an gewissen Stellen zu grösseren Anhäufungen vereinigt lagen. Bei der Entnahme von Stücken zur mikroskopischen Untersuchung wurde in Fall I—X incl. auf diesen letzteren Punkt noch besonders geachtet und es liess sich feststellen, dass in allen Fällen das Ependym zu beiden Seiten des Septum pellucidum, am Boden der Vorderhörner besonders in der Umgebung der Stria cornea, am Uebergang des Hinterhorns in das Unterhorn vorzugsweise verändert war. War der III. Ventrikel, was nicht immer der Fall war (s. I, III, VI, VII)[1]), ergriffen, so fanden sich die meisten Knötchen in und in der Umgebung des Infundibulum und beim IV. Ventrikel liessen sich auch in den Fällen, wo bei erstmaliger Betrachtung nichts von ihnen bemerkt wurde, bei genauerer Untersuchung wenigstens einzelne in den Recessus laterales nachweisen. Wie wir sehen, stimmen die gefundenen Ependymverdickungen also auch in ihrer Localisation mit denen, die wir bei Ependymitis granulosa beobachten, überein.

An den genannten Stellen konnte noch ein Unterschied in der specielleren Vertheilung festgestellt werden, und zwar derart, dass ein Theil der Knötchen eine reihenweise Anordnung längs der feinen, das Ependym versorgenden Gefässe zeigte, während andere keinen Zusammenhang mit denselben erkennen liessen.

Es würde zu weit führen, die Ergebnisse der mikroskopi-

[1]) Allerdings ist dabei zu bemerken, dass bei der gewöhnlichen Sectionsmethode gerade die Wände des 3. Ventrikels am ehesten der Betrachtung entgehen.

schen Untersuchung für jeden einzelnen Fall mitzutheilen, auch lassen sich die gefundenen Veränderungen leicht auf 2 Haupttypen zurückführen, deren Beschreibung dann noch einige besonders bemerkenswerthe Abweichungen von der Regel anzuschliessen sind.

Als das wichtigste Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung ist wohl der Nachweis zu betrachten, dass es sich bei der oben beschriebenen Knötchenbildung im Ependym bei tuberculöser Meningitis um eine tuberculöse Veränderung desselben handelt; denn an allen untersuchten Stellen liessen sich in den Knötchen Tuberkelbacillen nachweisen. Dieselben fanden sich meist in auffallend reichlicher Anzahl. Nur selten war es nöthig, eine Reihe von Schnitten genau zu durchmustern, um zu einem positiven Resultat zu kommen.

Trotz der einheitlichen Aetiologie lassen die Ependymtuberkel ganz auffallende Verschiedenheiten im Aufbau, vor Allem aber in der Localisation erkennen. Schon bei oberflächlicher Betrachtung scheiden sie sich in solche, die in der Tiefe des Ependyms entstehen, und in solche, die ihren Sitz, offenbar vom ersten Beginn an, an der Oberfläche desselben haben. Diese räumliche Verschiedenheit beruht auf einer verschiedenen Art der Infection des Ependym.

Bei den in der Tiefe des Ependym sich entwickelnden Knötchen lässt sich wenigstens an den frischeren Formen bei Durchmusterung von Schnittfolgen regelmässig ein Blutgefäss im Centrum nachweisen; ein Verhältniss, wie es in Abbildung 1 wiedergegeben ist. Aber selbst bei den älteren Heerden, wo man dieses Verhalten wegen der Veränderungen, die mit dem Fortschreiten des Prozesses eintreten, nicht mehr mit Sicherheit feststellen kann, verräth die innige Verbindung mit den umliegenden Blutgefässen den Ort ihrer Entstehung. Hervorheben möchte ich noch, dass das centrale Gefäss meist ein kleineres Gefäss oder eine Capillare ist, und dass man auch bei den in der Umgebung von grösseren Gefässen gelegenen Heerden den Eindruck gewinnt, dass es sich um tuberculöse Veränderungen an ihren kleinen, meist capillären Seitenästen handelt.

Bei der engen räumlichen Beziehung, die im Ependym zwischen Blutgefässen und Lymphbahnen bestehen, bleibt noch

die Frage zu erörtern: „Geschieht die Infection an diesen Stellen auf dem Wege der Lymphbahnen oder vom Blutgefässsystem aus?“ Bei den jüngsten Heerden, die sich auffinden liessen, lagen die Tuberkelbacillen entweder frei oder in Zellen eingeschlossen in den perivasculären Lymphräumen von unveränderten, blutführenden Gefässchen, und es war zu verfolgen, wie sich an diese Infection der Lymphbahnen die unten zu beschreibenden Veränderungen in der Umgebung anschlossen. Anhaltspunkte zur Entscheidung der Frage, ob die Bacillen hierhin nicht etwa durch Uebertritt aus dem Blut gelangt seien, liessen sich nicht gewinnen.

In den inficirten Lymphwegen und in ihrer Umgebung entstehen Anhäufungen von Lymphocyten untermischt mit einigen polynucleären Leukocyten, denen sich schon ganz im Beginn grosse zellige Elemente mit chromatinarmen, unregelmässig gestalteten Kernen zugesellen, auf deren wahrscheinliche Bedeutung ich späterhin eingehen möchte. Die Zellanhäufung in der Gefässwand führt bald zu einem Verschluss des Gefässes. Späterhin kann im Centrum des Zellhaufens eine Verkäsung auftreten. Dieses Stadium wurde aber bei unseren Beobachtungen nur in seltenen Fällen erreicht. Noch seltener (im Ganzen 2mal) wurde Riesenzellbildung beobachtet. Peripherisch im eigentlichen Ependymgewebe dringt die zellige Wucherung allmählich bis zur Oberfläche vor, wo das Epithel gewöhnlich schon vorher Defecte (Abb. 1) aufweist.

Die oberflächlichen Heerde legen schon durch ihre Lage die Vermuthung nahe, dass es sich bei ihnen um eine Infection des Ependym vom Ventrikelinnern aus handeln möchte. Diese Annahme wird auch dadurch wahrscheinlich gemacht, dass die Infectionsträger, die Tuberkelbacillen, in denselben eine oberflächliche Lage einnehmen. Weniger beweisend in dieser Beziehung erscheinen die Verhältnisse in den älteren Heerden, wo sich gewöhnlich einzelne Bacillen auch in den tieferen Schichten nachweisen lassen, wenn es auch immer unverkennbar bleibt, dass die Mehrzahl oberflächlich gelegen ist. Die Untersuchung der allerfrischesten derartigen Veränderungen aber lässt keinen Zweifel darüber bestehen, dass ein Eindringen der Tuberkelbacillen von der Ventrikeloberfläche in das Ependym stattfindet. Nur

in diesem Sinne z. B. kann man meines Erachtens, den Befund an einer Stelle deuten, wo in der Umgebung der Tuberkelbacillen noch kaum eine Reaction eingetreten ist, wo also die Infection erst vor kurzer Zeit stattgehabt hat. Es besteht hier eine leichte Vorwölbung der Ependymoberfläche nach dem Ventrikellumen zu. Die vorgewölbte Stelle ist in der Peripherie mit Epithel bekleidet. Dasselbe fehlt dagegen in der Mitte auf eine ganz kurze Strecke und gerade hier finden sich, in den oberflächlichsten Ependymschichten gelegen, die einzigen 4 nachweisbaren Tuberkelbacillen[1]).

In diesem frischesten Knötchen erkennt man in dem umgebenden Gewebe neben den normalen Bestandtheilen vereinzelte Lymphocyten, wenige Leukocyten, daneben einige der schon oben erwähnten grossen Zellen mit unregelmässig gestalteten, chromatinarmen Kernen. Die letzteren beherrschen in späteren Stadien das Bild vollständig, ein Verhalten, welches auf Abbildung 2 deutlich hervortritt.

Diese Abbildung lässt noch eine andere Eigenthümlichkeit der oberflächlichen Ependymtuberkel in ihren späteren Entwickelungsstadien erkennen. Anscheinend wegen der starken Zellanhäufung in ihnen quellen die oberflächlichen Ependymschichten über die Oberfläche hervor, wobei es nicht selten seitlich zu einem pilzartigen Ueberhängen der vorgequollenen, zellreichen Gewebsmassen über die noch mit Epithel bekleidete Umgebung kommt. Diese Erscheinung findet sich bei anderen Präparaten in noch viel ausgesprochenerem Maasse wie in dem abgebildeten. Dass wir es hier übrigens nicht mit blossen Auflagerungen zu thun haben, geht daraus hervor, dass man zwischen den Zellen Gliafasern nachweisen kann, wenn auch manchmal nur in geringer Menge.

Verkäste Stellen oder Riesenzellen wurden bei den untersuchten Fällen in den oberflächlichen Ependymtuberkeln nicht aufgefunden.

Mit ein paar Worten möchte ich noch auf die die Hauptmasse derselben ausmachenden, merkwürdigen zelligen Elemente

[1]) Es wurde durch Vergleichen mit den vorhergehenden und nachfolgenden Schnitten festgestellt, dass es sich wirklich um ein kleinstes Knötchen und nicht um den Rand eines grösseren Heerdes handelte.

eingehen. Es handelt sich dabei um Zellen mit überaus unregelmässig[1]) gestalteten Kernen, die sich von den ihnen in der Form einigermaassen ähnlichen, gelappten Leukocytenkernen deutlich durch ihre Grösse und ihre Chromatinarmuth unterscheiden. Ein genetischer Zusammenhang mit diesen lässt sich deshalb wohl mit Sicherheit ausschliessen. Die Grösse und die Chromatinarmuth der Kerne deuten vielmehr auf eine Abstammung von den Zellen des Ependymgewebes hin. Als weitere Erklärungsmöglichkeit bliebe noch ihre Identificirung mit, aus den Gefässen ausgewanderten, grosskernigen, mononucleären Leukocyten übrig. Für letztere Annahme liegen aber weitere Anhaltspunkte als eine gewisse morphologische Aehnlichkeit nicht vor; besonders lässt sich keine irgendwie auffallende Anhäufung von grosskernigen, mononucleären Leukocyten in den umliegenden Gefässen nachweisen. Dies müsste doch wohl der Fall sein, wenn eine massenhafte Auswanderung derselben stattfände und nur die Annahme einer solchen würde genügen, um die grosse Menge der vorhandenen Zellen zu erklären. Dahingegen findet man überall Uebergangsformen zwischen den bizarr gestalteten Kernen der in Frage stehenden Gebilde und den ovalen oder mehr rundlichen Kernen der Gewebszellen, ein Umstand, der wohl auch für eine Herkunft von letzteren spricht.

Ein weiterer, für die Auffassung dieser Zellen wichtiger Befund lässt sich an vielen Stellen in den Randpartien von oberflächlichen Ependymtuberkeln erheben und ist in Fig. 2 bei a und a' abgebildet. Man sieht sie nehmlich hier mit einem Theil ihres Leibes zwischen den Epithelzellen, mit dem Rest desselben noch im Ependymgewebe liegen. In diese Lage können sie wohl nur durch ein actives Vorwärtsdringen gekommen sein. Wir haben also Wanderzellen vor uns. Diese Voraussetzung erklärt vielleicht auch die eigenthümliche Form ihrer Kerne. Arnold[2]) konnte an überlebenden Zellen, die in

[1]) Leider liessen sich die Gestalten dieser Kerne in den Abbildungen nur unvollkommen wiedergeben, da die unregelmässigen Ausläufer derselben, die mit der Hauptmasse des Kerns manchmal nur durch eine schmale Brücke verbunden sind, in den verschiedensten Ebenen liegen.

[2]) Arnold, Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre pro-

amöboider Bewegung begriffen waren, Formveränderungen am Kern erkennen. Er berichtet hierüber[1]): „Diese auf den Septen liegenden Zellen werden zuweilen wieder mobil, gleichzeitig nimmt der früher bläschenförmige Kern eine längliche, gewundene oder verzweigte Form an", und weiterhin[2]): „Dabei (bei den Formveränderungen der Zelle bei der amöboiden Bewegung) erfahren die Kerne innerhalb der Zellen sehr bemerkenswerthe Ortsveränderungen. Bei den in die Länge gezogenen Zellen liegt der Kern gewöhnlich im hinteren Abschnitt; wird sie verästigt, so reicht der Kern mit Ausbuchtungen in die Fortsätze hinein." Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, dass Arnold auch Eigenbewegungen des Kerns ohne Bewegungserscheinungen an den Zellen beobachtet hat; auch sind ähnliche Kernformen, wie die in unseren Fällen beobachteten, als Degenerationserscheinungen oder als Anzeichen einer amitotischen Theilung beschrieben worden. Da jedoch in den tuberculösen Ependymveränderungen die Kerne durchaus keine sonstigen Anzeichen von Degeneration aufweisen, auch die beobachteten, überaus wechselnden Gestalten zumeist durchaus nicht den Eindruck machten, als seien sie durch Theilungsvorgänge hervorgerufen, so liegt es einigermaassen nahe, die Entstehung der Kernformen auf Bewegungsvorgänge an den Zellen zurückzuführen, besonders da sich, wie oben dargethan wurde, auf andere Weise hat feststellen lassen, dass wir es höchst wahrscheinlich mit Kernen von Wanderzellen zu thun haben. Eine völlige Klärung der Frage, inwieweit in den einzelnen Fällen die verschiedenen, oben erwähnten Möglichkeiten (Wanderung, amitotische Theilung, Degeneration u. s. w.) in Betracht kommen, lässt sich wohl nur von der directen Beobachtung lebender Zellen erhoffen.

Es sei mir gestattet, hier noch darauf hinzuweisen, dass solche Kernformen fast regelmässig bei den sogenannten epithelioiden Zellen bei allen tuberculösen Neubildungen, manchmal auch im gewöhnlichen Granulationsgewebe[3]) vorkommen,

gressiven und regressiven Metamorphosen. Arch. für mikrosk. Anatomie. Bd. XXX. 1887. S. 205.

[1]) a. a. O. S. 223.

[2]) a. a. O. S. 248.

[3]) Von Goecke (Die experimentelle Entzündung der Hornhaut bei Frosch

ein Umstand, der daran denken lässt, dass hier vielleicht auch Wanderzellen vorliegen könnten[1]). Es würde die Entscheidung dieser Frage nicht ohne Interesse sein, da die grosse Zahl grosszelliger Elemente in tuberculösen Neubildungen sich natürlich leichter erklären lässt, wenn gleichzeitig ein Zuwandern von solchen Zellen aus der Umgebung stattfindet, als wenn man sich darauf beschränken muss, eine Zellwucherung an der gerade inficirten Stelle anzunehmen. Ein solches Heranwandern der Gewebszellen wäre nur dadurch zu erklären, dass die Tuberkelbacillen neben ihrer bekannten Eigenschaft, die in ihrer Umgebung liegenden Gewebszellen zur Proliferation zu veranlassen, noch die weitere besässen, einen chemotactischen Einfluss und zwar im positiven Sinne gerade auf die Gewebszellen auszuüben. Dass bei der tuberculösen Ependymitis denselben ein solcher Einfluss auf die Zellen des Ependym zukommt, halte ich nach den gemachten Beobachtungen mindestens für höchst wahrscheinlich.

Natürlich kann auch hier durch die Annahme einer Zuwanderung von Zellen aus der Nachbarschaft allein die grosse Zahl der vorhandenen, grosszelligen Elemente nicht erklärt werden. Es muss daneben auch eine Proliferation stattfinden.

und Taube. Ziegler's Beiträge. Bd. XX. S. 293) sind ähnliche Kernfiguren in den Hornhautzellen in der Umgebung von Aetzbezirken beschrieben und vom Frosch auch abgebildet worden. Auch Goecke ist geneigt, als Grund ihrer Entstehung Bewegungsvorgänge an den Zellen anzunehmen.

[1]) Bei der tuberculösen Entzündung seröser Häute lässt sich übrigens manchmal direct der Nachweis führen, dass die den Tuberkel zusammensetzenden zelligen Elemente die Fähigkeit besitzen müssen, zu wandern; denn man findet manchmal typische Tuberkel mitten in dem Exsudatfibrin, ohne directe Verbindung mit dem in dasselbe eindringenden Granulationsgewebe. Diese Erscheinung ist wohl zuerst von König (Die Bedeutung des Faserstoffes u. s. w. Centralblatt für Chirurgie. 1886. No. 25) bei der Tuberculose der Gelenke und Sehnenscheiden beschrieben worden. Noch vor Kurzem wurde am hiesigen pathologischen Institut ein Fall von Pericarditis tuberculosa beobachtet, wo ein Tuberkel mit centraler Riesenzelle, umgeben von epithelioiden Zellen und Lymphocytenanhäufung in der Peripherie durch eine deutliche, noch nicht organisirte Fibrinschicht von der Hauptmasse des tuberculösen Granulationsgewebes getrennt war.

Obschon nun das Material in manchen der beobachteten Fälle bei Weitem frühzeitiger gewonnen werden konnte, wie andersartige Organ- und Geschwulststücke, die gut erhaltene Kerntheilungsfiguren in grosser Zahl aufwiesen, konnten solche trotz besonders auf diesen Punkt gerichteter Aufmerksamkeit nicht aufgefunden werden.

Wie oben erwähnt, wurde im Centrum auch der jüngsten beobachteten, oberflächlichen Ependymtuberkel ein kleiner Epitheldefect aufgefunden. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass dieser Defect in manchen Fällen von den Tuberkelbacillen selbst erzeugt wird, dass dieselben also im Stande sind, den das Eindringen derselben sicher erschwerenden Schutzwall des Epithels zu durchbrechen. Wenigstens ist manchmal eine andere Ursache für das Entstehen zerstreuter, allerkleinster Epitheldefecte nicht nachzuweisen. In anderen Fällen wird aber offenbar zuerst durch eine andere Ursache ein Epitheldefect hervorgerufen, und erst secundär siedeln sich nun an der von Epithel entblössten Stelle die Tuberkelbacillen an. So beobachtet man, wie schon oben erwähnt und wie auch aus Fig. 1 zu ersehen ist, über perivasculären Tuberkeln, auch wenn sie noch nicht bis zur Oberfläche vorgedrungen sind, Defecte im Epithel. Als Folge davon sind nicht selten entsprechend tiefliegenden, perivasculären Tuberkeln auch oberflächliche Tuberkel vorhanden. Aber nicht nur über perivasculären Tuberkeln, sondern auch überhaupt oberhalb von im Ependym verlaufenden Gefässen scheint das Epithel eine Schädigung, vielleicht eine Lockerung durch den gerade an dieser Stelle besonders intensiv einwirkenden Exsudationsstrom zu erfahren, denn es ist ganz auffallend, wie häufig die oberflächlichen Tuberkel in ihrer Lage in der Tiefe des Ependyms verlaufenden Gefässen entsprechen, mit denen sie nachweislich nirgends in directem Zusammenhang stehen.

Neben Epitheldefecten, durch die gleichsam eine bequeme Eintrittspforte für die Tuberkelbacillen geschaffen wird, begünstigen die Ansiedlung der Infectionsträger offenbar Faltenbildungen im Ependym, wie sie sich gewöhnlich in den Seitenventrikeln an den Umschlagsstellen, im Aquaeductus Sylvii und im 4. Ventrikel median und seitlich an einzelnen Stellen finden. Denselben Einfluss können auch wohl pathologische Epithelein-

senkungen haben. Selbst die seichten Dellen, die durch die gröberen im Ependym verlaufenden Gefässe an der Ependymoberfläche bedingt werden, scheinen dabei in Betracht zu kommen.

Nach der Beschreibung der beiden Haupttypen von Ependymtuberkeln bliebe noch eine Besonderheit zu erwähnen, die sich in allen Fällen an den grösseren Gefässen des Ependym vorfand. Die Lymphscheiden und Gefässwände zeigten nehmlich fast regelmässig eine starke Infiltration mit Lymphocyten, zwischen denen vereinzelte Leukocyten liegen. Die untere Begrenzung von Fig. 2 bildet die Wand eines grösseren Ependymgefässes, das die betreffenden Veränderungen in typischer Weise erkennen lässt. Es gelang nicht, an den so veränderten Stellen Tuberkelbacillen aufzufinden.

In allen untersuchten Fällen wurden oberflächliche, tuberculöse Heerde im Ependym gefunden, dagegen nur in 12 von 14 Fällen perivasculäre Tuberkel. Es hatte den Anschein, als wenn in den Seitenventrikeln häufiger oberflächliche, im 3. und besonders im 4. Ventrikel häufiger perivasculäre Tuberkel zu beobachten wären.

Sowohl oberflächliche, wie perivasculäre Tuberkel liessen im Allgemeinen eine grosse Gleichmässigkeit im histologischen Aufbau erkennen. Nur in wenigen Fällen waren Abweichungen von dem gewöhnlichen Verhalten vorhanden, und zwar betrafen dieselben perivasculäre Heerde. Einmal fanden sich nehmlich in ihrer Umgebung ausgedehnte Hämorrhagien, wie sie bei den Tuberkeln der serösen Häute so häufig beobachtet werden. Bei 2 anderen Fällen, bei denen in den veränderten Abschnitten Tuberkelbacillen in ganz ungeheurer Menge vorhanden waren, bestehen die zahlreichen perivasculären Heerde fast allein aus einer Anhäufung von dicht an einander gelagerten, polynucleären Leukocyten. Dabei ist es in ihrer Mitte zu einer völligen Zerstörung des Ependymgewebes gekommen. Die Heerdchen zeigen also eine nicht geringe Aehnlichkeit mit kleinen Abscessen. Dieser Befund beweist wieder, dass durch die Tuberkelbacillen nicht nur chronische, sondern auch, wenigstens dem morphologischen Charakter nach, ganz acut entzündliche Prozesse hervorgerufen werden können; dass also der gleichen Aetiologie

bei gleichbleibendem Substrat durchaus nicht das gleiche morphologische Verhalten der hervorgerufenen Veränderungen entsprechen muss. Die enorme Anzahl von Tuberkelbacillen in beiden Fällen scheint darauf hinzuweisen, dass vielleicht hierin der Grund für die andersartige Reaction des Gewebes zu suchen ist.

Gerade bei dem auffälligen Hervortreten der polynucleären Leukocyten in den letzterwähnten Fällen lag es allerdings nahe an die Möglichkeit einer Mischinfection zu denken. In dieser Annahme konnte man durch eine Mittheilung von Pasquale[1]), der angiebt, er habe in einem Fall von Ependymtuberculose aus den Ependymtuberkeln Streptokokken gezüchtet, bestärkt werden, obschon der sichere Beweis, dass eine solche Mischinfection vorliegt, wohl nur durch den Nachweis der beiden in Betracht kommenden Organismen in Schnitten und zwar in bestimmten Lagebeziehungen zu den Gewebsveränderungen erbracht werden kann. In unseren Fällen gelang es nicht, neben den Tuberkelbacillen mit den gebräuchlichen Färbemethoden andere Mikroorganismen nachzuweisen. Wir müssen also die vorgefundenen Veränderungen allein auf eine Einwirkung der Tuberkelbacillen beziehen.

Es erübrigt noch kurz auf das Verhalten der Neurogliafasern[2]) bei der Tuberculose des Ependyms einzugehen. Die oberflächlichen Heerde führen erst spät zu einer deutlichen Zerstörung der Glia. Das die Hauptmasse des Ependymgewebes ausmachende Gewirr von Gliafasern bleibt an den betroffenen Stellen gewöhnlich so dicht, dass die in ihm liegende Anhäufung von Zellen fast völlig verdeckt wird. Nur die über die Oberfläche hervorragenden zelligen Elemente, zwischen denen nur wenige Gliafasern liegen, treten deutlich hervor. Im Gegensatz hierzu tritt in der Umgebung der perivasculären

[1]) Pasquale, Streptokokken bei der tuberculösen Infection. Mittheil. aus dem XV. internationalen med. Congress zu Rom. Centralbl. für Bakteriologie. Bd. XVI. S. 114.

[2]) Die Neurogliafärbung wurde nach einer dem Director des Instituts durch schriftliche Mittheilung gütigst übermittelten Vorschrift von Mallory gemacht, die uns hier wie auch in anderen Fällen gute Dienste geleistet hat.

Heerde schon frühzeitig eine ausgedehnte Zerstörung des Gliagewebes ein.

Nachdem so durch die mikroskopische Untersuchung sich in 14 Fällen von tuberculöser Meningitis, die nach einander zur Beobachtung kamen, ausgedehnte tuberculöse Veränderungen am Ependym haben nachweisen lassen, ist wohl der Schluss erlaubt, dass eine Tuberculose des Ependyms wenn nicht in allen, so doch in der weitaus überwiegenden Mehrzahl von Fällen dieser Erkrankung vorhanden sein wird. Dass dieselbe auch in ganz frischen Fällen nicht fehlt, zeigt Fall XIII. Bei diesem waren nicht nur die bei der Section an der Pia gefundenen Veränderungen sehr geringe, sondern es hatten auch zu Lebzeiten des betreffenden Patienten nur sehr zweifelhafte Symptome einer Gehirnerkrankung bestanden.

Man sollte erwarten, dass sich in der Literatur vielfach wenigstens kurze Hinweise auf das häufige Vorkommen dieser Erkrankung des Ependyms bei tuberculöser Meningitis finden würden. Die gebräuchlichsten Lehr- und Handbücher enthalten jedoch zumeist Angaben, die in ganz auffallendem Widerspruch mit den von uns gemachten Beobachtungen stehen. Zwar wird bei der Erwähnung des in der Regel bei dieser Erkrankung bestehenden Hydrocephalus acutus internus ausnahmslos auch des Verhaltens des Ependym gedacht, doch wird nicht selten nur erwähnt, dass man dasselbe in einem mehr oder weniger fortgeschrittenen Zustand der Erweichung angetroffen habe. Von Rindfleisch[1]) wird hervorgehoben, dass er bei tuberculöser Meningitis häufig Sugillationen in demselben gesehen habe. Der oben beschriebene Fall von hämorrhagischer Tuberculose des Ependym dürfte wohl eine Erklärung für diesen Befund geben.

Ueber die übrigen Beobachtungen, die wenigstens in einigen Punkten mit unseren Befunden übereinstimmen, lässt sich kurz zusammenfassend Folgendes sagen: Von einigen Autoren ist allerdings das nicht seltene Vorkommen von Granulationen am Ependym bei tuberculöser Meningitis hervorgehoben worden. Jedoch wurde von denselben die tuberculöse Natur dieser Veränderung nicht erkannt, sondern diejenigen, die auf diese Ver-

[1]) Rindfleisch, Pathol. Gewebelehre. III. Aufl. Leipzig 1873.

hältnisse näher eingehen, nahmen als Ursache entzündliche Prozesse an. Andere Autoren wieder berichten über das Vorkommen von miliaren Tuberkeln im Ependym, betonen dabei aber in der Regel ausdrücklich, dass es sich hierbei um eine seltene Erkrankungsform des Ependym handelt. Es sei mir noch gestattet, auf die einzelnen Mittheilungen etwas näher eingehen.

Der Erste, der auf das häufige Vorkommen von Granulationen im Ependym bei tuberculöser Meningitis aufmerksam gemacht hat, ist wohl West, dessen Erfahrungen über diesen Punkt ich nach der deutschen Bearbeitung seiner „Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood“ [1]) wörtlich wiedergebe:

„Meine eigene Beobachtung lässt mich annehmen, dass in $\frac{2}{3}$ der Fälle diese Veränderungen schon dem unbewaffneten Auge leicht erkennbar sind, durch das Mikroskop aber ohne Zweifel fast constant wahrgenommen werden können. Zunächst verliert das Ependym seine Durchsichtigkeit, wobei seine Gefässe oft, wenn auch nicht immer turgesciren. Dabei wird dasselbe rauh und dick, so dass man es mit der Messerspitze trennen kann [2]). Zuweilen ist es auch granulirt, wo es die Thalami und die Corp. striata überzieht. Diese Granulirung, die bald mehr, bald weniger deutlich hervortritt, wird durch papilläre Auswüchse erzeugt, welche aus einer auf dem Ependym gelagerten Zellschicht hervorwachsen und selbst aus zahlreichen rundlichen Zellen mit durchsichtigen Kernen bestehen.“ Schon West weist darauf hin, dass sich zwischen der Reichlichkeit dieser Granulationen und der Menge des entzündlichen Exsudats in den Hirnhöhlen kein constantes Verhältniss nachweisen lässt, dass also der Erguss nicht allein durch die Veränderungen an der Ependymoberfläche bedingt sein kann. Die Richtigkeit dieser Angabe lässt sich auch an Hand der von uns beobachteten Fälle leicht bestätigen.

[1]) West, Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood. London 1848. p. 52. — West, Pathologie und Therapie der Kinderkrankheiten. Deutsch bearbeitet von Henoch. 1872. S. 50.

Dieselben Angaben, die im Text wiedergegeben sind, finden sich auch in der ersten Auflage l. c. mit Ausnahme der Mittheilung über den mikroskopischen Befund.

[2]) Englisch: „can be raised by ...“.

In der neueren Literatur habe ich nur wenige Angaben[1]), die diese Ausführungen von West bestätigen, finden können. Seine Beobachtungen werden aber nicht nur selten erwähnt, sondern Huguenin[2]) hat das Vorkommen dieser sogenannten entzündlichen Veränderungen am Ependym zuerst überhaupt in Frage gezogen und späterhin nur in ganz beschränktem Maasse zugegeben.

In Sectionsprotocollen[3]) findet man nicht selten das Vorkommen von Granulationen am Ependym bei tuberculöser Meningitis erwähnt. Jedoch geht dann gewöhnlich aus der Darstellung mit Sicherheit hervor, oder es erscheint wenigstens nicht unwahrscheinlich, dass die betreffenden Veränderungen von den Beobachtern der so häufigen Ependymitis granulosa zugerechnet worden sind. In der Möglichkeit dieser Verwechselung

[1]) Jaccoud, Nouveau dictionnaire de médicine, Artikel Méninges. Mening. tuberc. p. 217. Fast wörtliches Citat von West.

Traité de médicine générale. VI. p. 554. „Quant à la membrane épendymaire elle présente à la surface des 3e et 4e ventricules et des ventricules latéraux des signes manifestes d'inflammation; elle est rouge, opaque, rugueuse, chagrinée, granuleuse. L'état granuleux est du à de nombreuses saillies papillaires, qui hérissent la surface de la membrane; elles abondent surtout au niveau des couches optiques et des corps striés.

Denning, Ueber die Tuberculose des Kindesalters. Leipzig, Vogel, 1896. S. 25. Wohl die jüngste ausführliche Beschreibung der Meningitis tuberculosa, bei der besonders auf die pathologisch-anatomischen Verhältnisse Rücksicht genommen wird. Hier heisst es: „Das Ependym zeigt mehr oder weniger Granulationsbildung und Verdickungen."

[2]) Huguenin, v. Ziemssen's Spec. Path. und Therapie. XI. 1. 1. Aufl. S. 454. „Was das Ependym betrifft, so ist eine acut entzündliche Veränderung desselben noch eine offene Frage; wir hatten nie Gelegenheit, sie zu constatiren, obschon die unter dem Ependym liegenden Gefässe oft eine starke Füllung zeigen." 2. Aufl. S. 496. „Wir vermissen sie (entzündliche Veränderungen) am Ependym nicht ganz."

[3]) Lambl und Löschner, Erfahrungen und Beobachtungen aus dem Franz Josef-Kinderspital. I. Prag 1860. S. 50.

Ogle, Cases illustrating the Formation of Morbid Growths, Deposits, Tumours, Cysts etc. in connection with the Brain and Spinal Cord and their Investing Membranes. British and foreign medico-chirurgical Review. XXXIV. 1864. p. 475 u. a. m.

ist wohl der Schlüssel zum Verständniss dafür gegeben, dass diese Granulationen nicht längst ihrem Wesen nach richtig erkannt worden sind. Eine solche Verwechselung lag nur zu nahe, da die Tuberkel sich makroskopisch gewöhnlich in nichts von den gewöhnlichen Ependymgranulationen unterscheiden und auch mikroskopisch selten etwas morphologisch direct auf Tuberculose Hinweisendes erkennen lassen.

Ueber das Vorkommen von miliaren Tuberkeln im Ependym wird von Lancéreaux[1]), Birch-Hirschfeld[2]), Schmaus[3]) und von Huguenin[4]) berichtet. Wie schon oben erwähnt, betonen diese Autoren mit Ausnahme von Schmaus, dessen Mittheilung sehr kurz gefasst ist, dass es sich hierbei um etwas Ungewöhnliches handelt.

Casuistische Beiträge zu dieser Frage scheinen nur in geringer Menge[5]) geliefert worden zu sein. Nur bei Lambl und Colberg finden sich nähere Angaben, während sonst das Vorkommen von Tuberkeln im Ependym nur als Nebenbefund kurze Erwähnung findet. Lambl stützt, soweit ersichtlich, seine Diagnose auf den Befund von Verkäsungen in den zell-

[1]) Lancéraux, Traité d'anat. path. 1889. III. p. 604.

[2]) Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. II. 1. 4. Aufl. 1894. S. 268.

[3]) Schmaus, Grundriss der pathologischen Anatomie. S. 484.

[4]) Huguenin, a. a. O. 2. Aufl. S. 454. „Miliartuberkel im Ependym werden angegeben; wir besitzen über diesen Punkt keine sicheren Beobachtungen."

[5]) Ogle, a. a. O. Fall 59.
Hectoen, Journ. of. Experim. Med. I. Jan. 1896. p. 140.
Pasquale, a. a. O.
Lambl und Löschner, a. a. O. S. 68 und 70.
Colberg, Zur Casuistik der Gehirn- und Herzkrankheiten. Arch. für klin. Medicin. V. 1869. S. 560.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in der sehr grossen Casuistik über Meningitis tuberculosa sich noch einzelne Fälle finden, wo in den Sectionsprotocollen kurz das Vorkommen von Tuberkeln im Ependym angegeben ist. Jedoch wurde nach Durchsicht einiger grösserer Zusammenstellungen auf eine genaue Durchmusterung der sonstigen veröffentlichten Fälle in Bezug auf die uns interessirende Frage verzichtet, da hiervon ein für die vorliegende Arbeit wesentliches Ergebniss nicht erwartet werden konnte.

reichen, makroskopisch sichtbaren Knötchen, „die er besonders in den Winkeln der venösen Gefässe (Vv. des Sept. pellucidum und den Vv. der Corpora striata)" vorfand. Die Beobachtung Colberg's gewinnt dadurch ein besonderes Interesse als sich bei derselben weder makroskopisch, noch mikroskopisch eine Tuberculose der Pia feststellen liess. Es bestand ein Hydrocephalus acutus und in dem Ependym fand sich mikroskopisch: „eine kleinzellige Infiltration der Adventitia vieler Gefässe und Proliferation der Kerne an vielen Capillargefässen". Colberg glaubt, diese Veränderungen als eine beginnende Tuberculose des Ependym ansprechen zu müssen, eine Deutung, die durch unsere oben mitgetheilten Beobachtungen an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Dieser Beobachtung von Colberg schliesst sich ein zweiter von Lambl[1]) beschriebener Fall an, bei dem ein vereinzelter miliarer Tuberkel im Ependym des linken Vorderhorns ebenfalls ohne gleichzeitig bestehende tuberculöse Meningitis vorhanden war. Durch die erste der beiden letzterwähnten Veröffentlichungen werden wir darauf hingewiesen, dass sich vielleicht einzelne der seltenen Fälle von Hydrocephalus acutus int. ohne tuberculöse Meningitis in Zukunft ebenfalls als tuberculöse Erkrankungen und zwar als acute Miliartuberculosen des Ependyms erweisen werden.

Um festzustellen, ob sich nicht häufiger neben ausgedehnter Tuberculose anderer Organe auch tuberculöse Veränderungen am Ependym fänden ohne Gehirnerscheinungen und ohne Hydrocephalus int., wurde bei den Fällen von ausgebreiteter Tuberculose, die in letzter Zeit im pathologischen Institut zu Göttingen zur Section kamen, das Ependym einer genauen Besichtigung unterzogen, und, wenn sich Granulationen an ihm fanden, Stücke desselben mikroskopisch untersucht. Es fanden sich aber jedesmal keine tuberculösen, sondern die für Ependymitis granulosa charakteristischen Veränderungen.

Fassen wir das Ergebniss unserer Untersuchungen kurz zusammen, so ergiebt sich Folgendes:

Bei tuberculöser Meningitis bestehen immer oder wenigstens sehr häufig gleichzeitig tuberculöse Veränderungen am Ependym. Die Ependymtuberkel haben eine typische Localisation und

[1]) a. a. O.

zwar bevorzugen sie im Allgemeinen die abhängigsten Stellen in den Hirnhöhlen.

Man kann oberflächliche und tiefe Tuberkel des Ependym unterscheiden, von denen die oberflächlichen durch eine Infection der Ependymoberfläche vom Ventrikel aus, die tiefen durch eine Infection der perivasculären Lymphwege entstehen.

Die Infection der Ependymoberfläche kann an einer von intactem Epithel bekleideten Stelle geschehen, wird aber gewöhnlich durch gewisse prädisponirende Momente (Epitheldefecte, Falten) erleichtert.

Die durch ihre Kernformen auffallenden, zelligen Elemente, die sich besonders in den oberflächlichen Ependymtuberkeln in grosser Anzahl finden, müssen wohl als wandernde Gewebszellen gedeutet werden.

Trotz gleicher Aetiologie und gleicher Localisation können die tuberculösen Veränderungen am Ependym ein sehr verschiedenes morphologisches Verhalten zeigen, ein Umstand, der durch die wechselnde Menge der vorhandenen Tuberkelbacillen bedingt zu sein scheint. —

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten Chef, Herrn Geheimrath Orth für die Anregung zu vorliegender Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VI.

Fig. 1. Perivasculärer, tiefliegender Tuberkel des Ependym. A Ependymgewebe. B Epithel, das an verschiedenen Stellen Lücken aufweist. C mit Blut gefüllte Capillare im Centrum der tuberculösen Neubildung. Bei a sind die unregelmässig gestalteten, chromatinarmen Kerne der als wandernde Gewebszellen angesprochenen Gebilde abgebildet. In der Tiefe in der Zellanhäufung um die Capillare schwarz gezeichnete Tuberkelbacillen.

Fig. 2. Oberflächlicher Ependymtuberkel mit seitlich über das Epithel überhängenden Rändern. A Ependymgewebe. B Epithel. Bei a und a' zum Theil im Ependymgewebe, zum Theil zwischen den Epithelzellen liegende („durchwandernde") Zellen. C Abschnitt der Wand eines grösseren Ependymgefässes mit Lymphocyteninfiltration in der Wand und im perivasculären Lymphraum. Links in den oberen Schichten reichliche, in den tieferen Schichten spärlichere, schwarz gezeichnete Tuberkelbacillen.

XVI.

Primäres metastasirendes Sarcom der Milz.

Von Dr. B. Grohé,
Volontär-Assistenten am Pathologischen Institut zu Greifswald.

Umfangreiche, am Lebenden erkennbare Neoplasmen der Milz sind grosse Seltenheiten, sowohl secundäre, noch mehr jedoch primäre.

Von heteroplastischen Tumoren sind nur wenige Fälle bekannt. Das primäre Vorkommen von Carcinomen erscheint mehr als zweifelhaft; meist handelt es sich um Metastasen. Die Auffassung der Franzosen über die Milzstruktur und die dadurch ermöglichte Annahme von Epitheliomen erörtere ich später.

Fibrome und Angiome sind vereinzelt beschrieben.

Von den Sarcomen wird besonders die Metastasirung der Melanosarcome erwähnt, während das primäre Sarcom der Milz zu den extremen Seltenheiten gehört; so veröffentlichte Weichselbaum[1]) ein Fibrosarcom und ein Endothelsarcom. Wie sehr jedoch die Auffassung hierüber differirt, beweist der Umstand, dass Birch-Hirschfeld[2]) das letztere als eine grosszellige Hyperplasie auffasst.

Neben den ächten Hyperplasien des Milzgewebes giebt es aber eine Reihe von Tumoren der Milz sarcomatöser Art, welche durch Heteroplasien in anderen Organen als maligne Geschwülste aufzufassen sind. Da ihre Classificirung eine grosse Schwierigkeit bietet, auch ihr klinisches Bild sehr übereinstimmend ist, so figuriren sie mit in der grossen Geschwulstgruppe aller lymphatischen Apparate, welche zur Zeit in den Lehrbüchern als Lymphosarcom (Virchow), malignes Lymphom (Billroth); malignes aleukämisches Lymphadenom (Orth); Hodgkin'sche Krankheit; Adenie (Trousseau); Pseudoleukämie (Cohn-

[1]) Weichselbaum, Primäre Sarcome der Milz. Dieses Archiv. Bd. 88. S. 562. 1881.

[2]) Birch-Hirschfeld, Spec. path. Anat. II. S. 183. 1887.

heim); Anaemia s. Cachexia lymphatica lienalis (Wilks) ihren Platz gefunden haben.

Wir hatten nun Gelegenheit im hiesigen pathologischen Institut einen primären Tumor der Milz zu beobachten, welcher in seinem ganzen Verhalten vollständig dem Bilde eines „primären Sarcomes der Milz" entspricht, und im Folgenden beschrieben werden soll.

Die Krankengeschichte, für deren Ueberlassung ich dem Director der med. Klinik, Herrn Geheimrath Mosler, meinen besten Dank sage, lautet:

Anamnese. Pat. ist der 20 Jahre alte Schmiedegeselle G. L. Seine Angehörigen sind gesund; er selbst will nie krank gewesen sein. Im October 1895 trat er bei der Feld-Artillerie ein. Beim Turnen fiel er am 19. November vom Querbaum, angeblich auf die Nackengegend, und verspürte seitdem Schmerzen in der linken Seite. Da die ärztliche Untersuchung nichts Positives ergab, that Pat. weiter Dienst. Wegen zunehmender Schmerzen musste er am 25. Februar 1896 in's Lazarett aufgenommen und im April aus dem Militärdienst entlassen werden. Er suchte nun die Greifswalder medic. Klinik auf. Er klagt über heftige Schmerzen in der linken Seite des Abdomens, Druckgefühl in der Magen- und Lebergegend nach dem Essen und allgemeine Schwäche.

Status am 30. April 1896. Pat. ist von mittelgrosser Statur; Knochenbau nicht sehr kräftig; Fettpolster minimal; Körperhaut trocken und warm; Wangen eingefallen und blass; Lippen und Zahnfleisch sehr anämisch; Oedeme und Exantheme nicht vorhanden. Pat. macht einen sehr kachektischen und leidenden Eindruck.

Syst. nerv. Sensorium frei; es bestehen starke Kopfschmerzen und Schwindelgefühl; Schlaf schlecht; Reflexe normal.

Brust- und Bauchorgane. Die linke Thoraxwand ist von der 5. Rippe ab nach unten stark vorgewölbt. Umfang der rechten Thoraxhälfte in der Höhe der 7. Rippe 44 cm, der linken 48 cm. Hier und nach abwärts bis unter den Nabel Dämpfung, nach rechts in convexem Bogen bis über die Mittellinie, nach links auf den Rücken übergehend bis zur Wirbelsäule. Höhe der Dämpfung: in der linken Mammillarlinie 22 cm; in der linken mittleren Axillarlinie 19,5 cm; in der linken Scapularlinie 14 cm. Die Percussion an diesen Stellen ist schmerzhaft; die Auscultation ergiebt fortgeleitete Herztöne.

Herz. Zeitweilig besteht Herzklopfen und Herzbeklemmung. Bei Inspection der Herzgegend ist im 2., 3. und 4. Intercostalraum lebhafte Herzpulsation wahrzunehmen. Bei der Percussion liegt die absolute Dämpfung rechts am rechten Sternalrand, oben unterhalb der 3. Rippe, links etwa einen Finger breit links von der Mammilla. Nach unten geht die Dämpfung in

die erwähnte grosse über. Herztöne rein, nur der 2. Pulmonalton etwas klappend. Puls regelmässig, aber schwach, beträgt 132 in der Minute. An den peripherischen Arterien keine Veränderungen.

Lungen. Ueberall normaler Lungenschall und normale Grenzen. Auscultatorisch findet sich allerseits vesiculäres Athmen. Husten oder Auswurf bestehen nicht.

Abdomen gespannt, mit tympanitischem Schall, abgesehen von der erwähnten Dämpfung. Die Palpation ist nur unterhalb des linken Rippenbogens und in der Lebergegend schmerzhaft. Man findet entsprechend der beschriebenen linksseitigen Dämpfung einen deutlichen Tumor, welcher unterhalb des linken Rippenbogens herabsteigend sich bis unterhalb des Nabels erstreckt, nach rechts bis über die Medianlinie. Soweit es durch die gespannten Bauchdecken gefühlt werden kann, ist der Rand des Tumors abgerundet, Einkerbungen sind nirgends mit Sicherheit durchzufühlen.

Drüsenanschwellungen bestehen an keiner Stelle des Körpers. Das Sternum sowie die Tibia sind beim Beklopfen nicht schmerzhaft.

Urogenital-Apparat normal. Urin von saurer Reaction, ohne Eiweiss, Zucker oder sonstige pathologischen Bestandtheile.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ergiebt: Hb 70 pCt. (Gowers); rothe Blutkörperchen im Cubikcentimeter 4 640 000, weisse 15 400 — Verhältniss 1 : 300.

Diagnose. Pseudoleucaemia lienalis (Anaemia splenica mit Leukocytosis).

Prognose. Infaustissima.

Therapie. Liquor arsen. 3mal tägl. 8 Tropfen, Tinct. chin. 3mal tägl. 20 Tropfen, ausserdem roborirende Ernährung.

8. Mai. Pat. bekommt eine Injection von 0,01 Natr. arsenic. in die Milz.

9. Mai. Pat. klagt über eine stärker werdende Spannung in der linken Seite. Nochmalige Arseninjection.

10. Mai. Da das Allgemeinbefinden nach den Arseneinspritzungen sich verschlechtert, werden dieselben vorläufig ausgesetzt. Im Abdomen findet sich mässiger Ascites.

12. Mai. Blutuntersuchung: Hb 70 pCt.; rothe Blutkörperchen 3 840 000, weisse 32 000 — Verhältniss 1 : 120.

15. Mai. Pat. klagt über starke Schweisse, besonders Nachts. Seit 10. Mai tägliche Morphiuminjectionen.

16. Mai. Das Befinden des Kranken verschlechtert sich täglich; das Abdomen ist ad maximum gespannt und aufgetrieben. Appetit fehlt völlig. Die Kräfte schwinden, so dass Pat. nur mit Mühe gehen kann.

19. Mai. Blutuntersuchung: rothe Blutkörperchen 4 592 000, weisse 19 000 — Verhältniss 1 : 240.

Die Kachexie nimmt dauernd zu; seit dem 22. Mai liegt Pat. ständig.

4. Juni. Blutuntersuchung: Hb 77 pCt., rothe Blutkörperchen 4 000 000, weisse 8410 — Verhältniss 1 : 480.

Unter Zunahme des Ascites, Auftreten von Oedemen an den Beinen und eines rechtsseitigen Hydrothorax schreitet der Kräfteverfall des unter Morphium gehaltenen Pat. schnell vorwärts, und ohne besondere Erscheinungen tritt am 6. Juni der Exitus lethalis ein.

Die am 7. Juni 1896 von Herrn Prof. Grawitz vorgenommene Section ergab Folgendes:

Mittelgrosser, kräftig gebauter, äusserst magerer, männlicher Leichnam. Haut im Allgemeinen weiss; am rechten Bein schwaches Oedem. Die Musculatur der Arme ist auffallend atrophisch. Das Abdomen, stark aufgetrieben, zeigt beiderseits Striae in der Haut.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle entleeren sich mehr als 2000 ccm mit Blut untermischter klarer Flüssigkeit. Das Peritonäum des Netzes und der Dünndarmschlingen zeigt eine blassgraue, vielfach durch etwas grünliche Stellen unterbrochene Färbung; nirgends sieht man rothe Blutgefässe, jedoch überall eine spiegelglatte Oberfläche. Die etwas durch Gas aufgetriebenen Dünndarmschlingen sind auf's Dichteste von flachen Knötchen besetzt, die von Hirsekorn- bis Linsengrösse variiren und nach dem Mesenterialansatz mehrfach zu gleichmässigen Geschwulstmassen confluirt sind.

Das grosse Netz lässt gar keine Stellen von normalem Fettgewebe erkennen, ist etwa bis auf 8 cm Breite an das Colon transversum gezogen und zusammengeschrumpft, und stellt eine gleichmässige, etwa 1 cm dicke Geschwulstplatte dar. Nach der Milzgegend zu ist Netz, Milz, Diaphragma, Magen und Mesenterium zu einem gemeinschaftlichen Klumpen verwachsen, der ein ziemlich derbes, glasig-graues Geschwulstgewebe durch die zarte, glatte Serosa hindurchschimmern lässt. Die Leber zeigt im Bereich des linken Lappens dasselbe Verhalten, insofern als auch hier im grossen Umfang anstatt des Leberparenchyms eine glasig-graue, flach über das Niveau des Organs hervorragende Geschwulstmasse hindurchschimmert. Die Serosa der rechten Zwerchfell- und Leberhälfte ist zart, dünn und transparent, ohne Neubildung. Stand des Zwerchfells rechts am unteren Rande der 5., links der 6. Rippe.

Brusthöhle. Bei Herausnahme des Brustbeins ergiesst sich aus der Pleurahöhle rechts eine klare, farblose Flüssigkeit von mehr als 2 Liter Menge. Rechts ist die Lunge zu einem faustgrossen Gebilde geschrumpft und nach dem Hilus zu retrahirt. Nur an einer Stelle ist durch eine ältere, feste Verwachsung mit der Thoraxwand ein langer Zipfel ausgezogen, welcher in der Höhe der 3. Rippe, der Axillarlinie entsprechend, fest sitzt. Links ist die Lunge frei im Thorax; Pleura hellroth, zart, durchscheinend und glatt; kein Inhalt in der Pleurahöhle.

Im Herzbeutel etwa 50 ccm klarer Flüssigkeit; am Herzen keine Spur von Fettgewebe; das Herz ausserordentlich viel kleiner als die Faust der Leiche. Ventrikel dünnwandig. In den Herzhöhlen nur wenig flüssiges hellrothes Blut. Beide Atrio-Ventricularostien sind für 2 Finger durchgängig. Die Wand rechts durchschnittlich 4, links 8 cm dick. Die Klappen sind durchaus zart, stark blutig imbibirt; die Aorta äusserst dürftig, misst

5,6 cm; Länge des linken Ventrikels aussen 8, innen 7,5 cm. Herzmusculatur rothbraun.

Linke Lunge durchweg lufthaltig, blutreich, knisternd. Rechts ist das Lungenparenchym, entsprechend der starken Retraction, fast ganz atelektatisch, sehr anämisch; im unteren Theil sind einige lufthaltige Abschnitte erhalten. Die Pleura gleichmässig verdickt, bläulich-weiss, hier und da kleinste Geschwulstknötchen.

Bauchhöhle. Die Milz wird mit dem Diaphragma und, da sich eine continuirliche Geschwulstmasse von ihr aus fast durch den ganzen linken Leberlappen erstreckt, auch mit der Leber und dem Magen im Zusammenhang herausgenommen. Nur an wenigen Stellen lässt sich zwischen Milz und Zwerchfell ein kleiner Abschnitt des Bauchfellsackes nachweisen; im grösseren Umfange geht eine Geschwulstmasse, welche die enorm vergrösserte Milz in toto einnimmt, ohne erkennbare Grenzen in Leber und Diaphragma über.

Es wird in der muthmaasslichen Längsaxe der Milz ein Schnitt gelegt. Auf demselben misst das Organ in grösster Länge 28 cm, in grösster Dicke 13 cm, in grösster Breite 18,5 cm. Nur im oberen Umfange zeigt der Durchschnitt einige Stellen, welche rothem, derbem Milzparenchym ähnlich sind und durch die Erhaltung der fibrösen Kapsel erkennen lassen, dass der ganze grosse Tumor der Milz angehört. Die Hauptmasse der Geschwulst lässt auf dem Durchschnitt in dunkelrother, etwas glasiger Gewebsmasse reichliche graugelbe, sowie reingraue durchscheinende Geschwulstzüge erkennen, die dem Durchschnitt hier ein grobgesprenkeltes Aussehen von dunkelroth, hellgrau und hellgelb verleihen. Ein umfänglicher etwa 15 cm langer und 5 cm dicker Abschnitt, nach dem Hilus zu, besteht nur aus völlig grauem, von gelben Stellen durchsetztem, opakem Geschwulstgewebe. Die Consistenz ist ungleichmässig aus derberen und weicheren Abschnitten zusammengesetzt, während der am tiefsten in die Bauchhöhle hinabragende, mit Colon und Netz verwachsene unterste Theil der Milz im Umfange einer grossen Männerfaust gänzlich opak, gelblich-weiss, zum Theil etwas schiefriggrau aussieht und eine erheblich derbere Consistenz aufweist. Dieser Abschnitt enthält keine Spur von Blutgefässen, sieht total mortificirt, stellenweise so trocken weisslich wie völlig verkästes Gewebe aus.

Die Leber ist in ihrer Form unverändert bis auf die beschriebene Verschmelzung des linken Lappens mit der Milz. Das Diaphragma und Ligam. suspens. sind links ähnlich dem gesammten Bauchfell von einer 2—3 cm dicken, glasig-grauen Geschwulstschicht durchwuchert, während der Leberüberzug rechts frei davon ist. Rechts schimmert dunkelbraunes Leberparenchym nebst einem taubeneigrossen, grauweisslichen Geschwulstknoten hindurch. Links zeigt sich, wie bereits erwähnt, eine eigenthümlich diffuse Durchwucherung des Lebergewebes, so dass die glasig-grau-gelbliche Tumormasse nicht nur die Pfortaderäste, sondern vielfach die ganze Acinusstruktur sehr deutlich erkennen lässt. An der Grenze vom rechten zum linken Lappen, welcher beinahe mit der Grenze der Geschwulst gegen das atro-

phische Lebergewebe zusammenfällt, lässt sich ganz deutlich die glasig-graue von Geschwulst durchwucherte Peripherie von den braunen Centren der Acini unterscheiden. Rechts liegt inmitten des leicht mit Fett infiltrirten Parenchyms ein taubeneigrosser Tumor.

Magen zeigt starke Faltenbildung, leicht schiefergraue, verdickte Schleimhaut, mit zähem Schleim darauf.

Beide Nieren fühlen sich derb an, Oberfläche glatt, blassroth, transparent, Rinde schmal, Kelche und Becken intact.

Die Harnblase enthält etwas trüben Urin; die Schleimhaut ist anämisch.

Im ganzen Dünn- und Dickdarm ist dünner Inhalt. Die Serosa enthält in der beschriebenen Weise einzelne Geschwulstknötchen.

Die Mesenterialdrüsen bilden, durchschnittlich in der Grösse von Kaffeebohnen, theils grössere, grauweisse Knötchen, welche auf dem Durchschnitt sehr weich und fast zerfliessend sind.

Die Aorta ist in ihrem abdominalen Theil eng, die Lymphdrüsen um dieselbe herum nicht merklich vergrössert.

Das linke Femur wird herausgenommen und aufgesägt. Obere und untere Epiphyse enthalten gelbe Spongiosa von normalem Aussehen des fetthaltigen Markgewebes. Die oberen zwei Dritttheile der Diaphyse sind dunkelroth, glasig durchscheinend, wie Himbeergelee. Das untere Drittel ist ebenfalls glasig und durchscheinend, aber von hellgelber honigähnlicher Farbe.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Sarcoma lienis. Perisplenitis, Peridiaphragmatitis, Perigastritis et Perienteritis partialis sarcomatosa. Peritonitis exsudativa. Infiltratio sarcomatosa lobi sin. hepatis. Pleuritis deformans sarcomatosa dextra. Atrophia gelatinosa et hyperplasis medullae femoris sin. Hydrops anasarca.

Die mikroskopische Untersuchung ergab nun folgende Befunde:

Die glasig-grauen Partien der Milz zeigen nichts mehr von normaler Milzstruktur. Eine Abgrenzung von Pulpa und Malpighi'schen Körpern fehlt völlig. Das Gewebe besteht vielmehr aus rundlichen Zellen mit ziemlich grossen runden Kernen. Wünscht man einen Vergleich zu ziehen zwischen diesen Zellen und normalem Milzgewebe, so entsprechen sie den grossen lymphoiden Zellen, welche den Hauptbestandtheil der Pulpa ausmachen. Zwischen denselben ziehen längliche, spindlige Zellen, theils einzeln, theils in Zügen angeordnet, ohne aber ein zusammenhängendes Gewebe zu bilden. Sehr spärlich finden sich feinste Gefässchen mit sehr dünnen Wandungen, gefüllt mit rothen Blutkörpern. Von trabeculärem Gerüstwerk ist nirgends etwas zu sehen. Man hat vielmehr den Eindruck, als ob einzelne der genannten länglichen Zellen und Bündel Reste der Trabekel seien, welche durch üppige Zellwucherung auseinander gedrängt sind. Hie und da finden sich einige rothbraune Pigmentschollen.

Auf der Suche nach den Malpighi'schen Körpern trifft man auf Zell-

anhäufungen, welche absolut keine oder nur ganz minimale Kernfärbung angenommen haben. Man unterscheidet nur, dass zahlreiche, gleichmässig diffus gefärbte, rundliche Zellleiber dicht zusammengedrängt liegen, ohne dass ein Gefäss oder ein Bindegewebszug diese Gemeinschaft störe. Die wenigen Kerne, welche sich besonders in der Peripherie noch gefärbt haben, stellen einen grossen Chromatinklumpen dar, welcher gegen den hellen bläschenförmigen Kern der Nachbarschaft durch seine intensive Tinction sich stark abhebt. Ihre Grösse ist bedeutend kleiner als die der ersterwähnten Geschwulstzellen. In der Nähe dieser Complexe liegen vereinzelte Zellen von sehr bedeutender Grösse, welche oft eine ganz beträchtliche Anzahl von Kernen besitzen. Scheint hier sicherlich eine Nekrose vorzuliegen, so hat man doch nirgends den Eindruck einer Verkäsung oder eitrigen Einschmelzung.

Einen wesentlich anderen Befund erhalten wir von den Stellen, welche makroskopisch „als gänzlich opak, gelblich-weiss, zum Theil etwas schiefrig grau aussehend und eine derbe Consistenz aufweisend“ bezeichnet sind.

Breite Züge von kernreichem Bindegewebe umschlingen Inseln von dem zuerst geschilderten Geschwulstgewebe. Der Reichthum an Bindegewebszellen nimmt stellenweise aber stetig ab; die Bindegewebszüge selbst verlieren an Schärfe ihrer Grenzen, die Rundzellen der eingeschlossenen Inseln nehmen keine intensive Kernfärbung mehr an und schliesslich bildet das Ganze eine diffus gefärbte, todte Masse; nur vereinzelte Kernbröckel zeigen eine geringe Chromatinfärbung. In nächster Nachbarschaft einer solchen Stelle finden wir eine grössere Blutung. Rothe Blutkörper scheinen präexistirendes Bindegewebe aus einander gedrängt zu haben; zum Theil ist die Blutung zwischen die Ränder der nekrotischen Partien eingedrungen. In diese Blutansammlung öffnen sich einzelne, stark dilatirte Gefässe.

In den Bindegewebszügen sind nun etwas grössere Gefässlumina zu sehen und bei der Färbung auf Bakterien (besonders schön nach Gram) erwiesen sich diese, besonders in der Nähe der nekrotischen Stellen, vollgepfropft mit Kokkenrasen, welche nach ihrer Anordnung sich als Staphylokokken präsentiren.

In den anderen Präparaten, welche nicht aus diesen nekrotischen Stellen stammen, findet man ganz dieselben kokkengefüllten Gefässe, nur bedeutend spärlicher.

Die Betrachtung von Leberschnitten musste um so interessanter sein, da wir hier grössere Geschwulstknoten sahen, welche uns ein reineres Bild des Zellaufbaues der Tumormassen und ihrer eigentlichen Zusammensetzung zu geben versprachen.

Ist in Schnitten aus dem rechten Leberlappen die normale Struktur völlig erhalten, so sehen wir dort, wo schon makroskopisch eine durch die glasige Peripherie deutliche Acinuszeichnung zu erkennen war (speciell im linken Lappen), die Acini durch die Geschwulstzellen auseinander gedrängt, oft aber noch in ihrer vollen Anordnung erhalten.

Diese Zellwucherung zwischen den Acini ist an den regelmässigeren

Stellen theils schmal, theils erreicht sie in ihrer Breite fast das Maass des Radius eines Acinus. Die Ausbreitung der betreffenden Zellen scheint sich zunächst stets auf den periportalen, lymphatischen Wegen zu bewegen, wie man dort sehen kann, wo grössere Gefässstämme getroffen sind. Aber auch intraacinös ist die Wucherung erfolgt. An vielen Stellen sind die Acini durch radiäre, centripetale Wucherung vollständig auseinander gedrängt. Die Leberzellen liegen theils in Complexen, theils in Zügen, theils aber nur noch ganz vereinzelt in den Geschwulstmassen, bis schliesslich nur diese sich vorfinden.

Hier sieht man nun, dass dieselben sich zusammensetzen aus Rundzellen, die, wie schon ausgesprochen, in ihrer Grösse den Lymphocyten der Milzpulpa entsprechen. Die Leberzellen sind deutlich durch ihre grössere und unregelmässigere Form zu unterscheiden. Der Kern der betreffenden Zellen ist kreisrund, in seinem zarten Gerüst sind meist ein, oft auch mehrere Nucleoli zu finden. Der Protoplasmasaum, welcher die Kerne umhüllt, ist ziemlich schmal.

Die Geschwulstzellen liegen dort, wo sie grössere Knoten bilden, dicht an einander, ohne bemerkenswerthe Grundsubstanz. Nur ein Leberbestandtheil ist stets in seinem Bau gewahrt geblieben, die Gallengänge. Mitten in grossen Tumorabschnitten begegnet man ihnen mit ihrer wohlausgebildeten Epithelauskleidung.

Hatten wir nun in der Milz Partien gefunden, welche einer Nekrose anheimgefallen waren, so sehen wir Aehnliches in der Leber und zwar in den Rändern des linken Lappens dort, wo die ausgedehnten Verschmelzungen mit Milz und Diaphragma bestanden.

Die Leberzellen haben keine Kernfärbung angenommen, sie haben ihre normale Form eingebüsst, nur undeutliche Umrisse der diffus gefärbten Partien lassen erkennen, dass hier Leberzellen, dort Bindegewebe und dazwischen anscheinend Rundzellen gelegen. Aber auch hier hat man nicht den Eindruck einer eigentlichen Verkäsung. Wo zuerst wieder Kernfärbung eintritt, treten zunächst deutlich die Kerne der Geschwulstmassen wieder hervor und in allmählicher weiterer Ausdehnung ohne scharfe Grenzen tritt normales Lebergewebe hinzu.

Schliesslich präsentiren sich, wie in der Milz, bei Bakterienfärbung Gefässe in der Leber, welche vollgepfropft sind mit Haufen von Staphylokokken. Derartige Gefässe finden sich auch hier besonders reichlich in den letztgeschilderten nekrotischen Partien.

Betrachten wir nach diesen Befunden die wesentlichsten Punkte unseres Falles, so sehen wir zunächst klinisch:

Ein sonst angeblich gesunder und kräftiger Mann — von seiner gesunden Constitution ist auch sein Eintreten bei der Feldartillerie ein Beweis — fällt von einem Querbaum und verspürt seitdem in der Milzgegend stechende Schmerzen. Hierzu

gesellen sich Symptome einer fortschreitenden Anämie mit ihren Störungen (Schwäche und Mattigkeit, Verdauungsstörungen und Kopfschmerzen).

Bei einer 3 Monate nach dem Unfall vorgenommenen Untersuchung wird eine extreme Vergrösserung der Milz gefunden, welche therapeutisch sich nicht beeinflussen lässt.

Bei Fehlen sonstiger Krankheitserscheinungen lag die Vermuthung einer Leukämie nahe. Die Blutuntersuchung ergab jedoch nur die Befunde einer Leukocytose. Ihre tabellarische Zusammenstellung giebt folgende Zahlen:

Datum	Weisse Blutkörper	Rothe Blutkörper	Verhältniss der weissen: rothen Blutkörpern	Hämoglobin (nach Gowers)
1. Mai	15 400	4 640 000	1 : 300	70 pCt.
12. -	32 000	3 840 000	1 : 120	70 -
19. -	19 000	4 592 000	1 : 240	— -
4. Juni	8 410	4 000 000	1 : 480	77 -

Wir finden also eine merkwürdige Schwankung in den Werthen. Die Zahl der farblosen Blutkörper im Cubikcentimeter ist mehr oder weniger überschritten, ohne dass dabei eine starke Abnahme der rothen Blutkörper zu verzeichnen wäre; vielmehr bleibt die Verhältnisszahl der weissen zu den rothen Blutkörperchen wesentlich nicht unter der Norm; die letzte Blutuntersuchung lässt die rothen Blutkörper sogar weit über dem Durchschnitt reichlich erscheinen. Entsprechend der Zahl der rothen Blutkörper ist der Gehalt an Hämoglobin ebenfalls etwas subnormal.

Die Temperaturen erhalten sich durchaus in normalen Grenzen.

Ohne dass sich der Status wesentlich ändert, tritt schliesslich der Tod unter zunehmendem Marasmus ein.

Die ausserordentlichen Anforderungen, welche an das Herz gestellt waren, documentiren sich in dem hohen Puls, dessen Zahl mit geringen Abweichungen 120 pro Minute, stellenweise sogar bis 140 betrug. Dass schliesslich seine Kraft erlahmte, zeigte sich in dem anwachsenden Ascites und den Oedemen, die zum Theil wohl mit durch Compression veranlasst waren.

Dem entsprechend gestaltete sich der pathologisch-ana-

tomische Befund. Das Herz erweist sich als hochgradig chlorotisch, von ausserordentlicher Kleinheit und Schwäche der Musculatur. Die starken hydropischen Ergüsse in Peritonäal- und Pericardialhöhle entsprechen den klinischen Erscheinungen.

Der eigentliche Krankheitssitz findet sich aber in der Milz. Wie bereits klinisch in vivo, so imponirte sie bei Eröffnung der Bauchhöhle durch ihre eminente Grösse. Ihr Gewebe ist aber grösstentheils substituirt durch eine Tumormasse, die sich schon makroskopisch durch ein grau-glasiges Aussehen, zum Theil in einzelnen, theils weichen, theils derben Knoten und Knötchen, zum Theil in grosser diffuser Ausdehnung von dem noch spärlich vorhandenen Milzgewebe abhebt. Die sarcomatöse Natur ergiebt sich an den mikroskopischen Bildern, indem die oben beschriebenen Rundzellen die Geschwulstmassen bilden, um durch das Hineinziehen des Bindegewebes in die Proliferationsvorgänge die differenten Bilder zu liefern.

Dass wir nur in der Milz den Primärsitz zu suchen haben, beweist die Betrachtung der übrigen Organe. In erster Linie ist es die Nachbarschaft, welche von den Tumorwucherungen mitergriffen sind, so dass Milz, Leber, Netz und Diaphragma eine compacte Masse bilden. Das typischste Bild der Metastasirung zeigt uns aber der Darm. Hier können wir noch die einzelnen disseminirten Knötchen in der Serosa erkennen, gerade so wie wir es bei einer allgemeinen Carcinomatose des Bauchfelles sehen. Die anderwärts confluirten Knötchen bilden dann die diffusen Geschwulstmassen.

Die Leber ist, wie bei so vielen Fällen maligner Tumoren, vorzüglich von den Metastasen durchsetzt, welche hier grössere Knoten bilden, gleichzeitig auch das Fortschreiten auf dem Lymphwege zeigen.

Neben diesen Befunden in den Organen der Bauchhöhle finden sich metastatische Heerde nur in der rechten Pleura, hier aber wieder in besonders schöner Weise, indem auch hier kleinere Knoten subpleural sich vorfinden.

Abgesehen von einer geringen Vergrösserung der Mesenterialdrüsen, findet sich nur noch eine partielle pulpös-lymphoide Degeneration im Knochenmark vor.

Das Mikroskop belehrt uns, dass die Geschwulstmassen

aus ziemlich grossen Rundzellen in sarcomatöser Struktur bestehen.

Bei der Vergleichung unseres Falles mit den bisherigen Beobachtungen sarcomatöser Milztumoren, wurde man, abgesehen von den Weichselbaum'schen Fällen, welche ohne Metastasen verliefen, zunächst auf die Pseudoleukämie, wie es auch in der klinischen Diagnose geschehen war, verwiesen.

Durch die verschiedenen Formen, welche sich unter diesem Namen zusammenfanden, hat man sich schon zeitig genöthigt gesehen, eine Trennung vorzunehmen in die 1) lymphatische, 2) lienale und 3) myelogene Form.

Die Existenz der letzteren wird aber von verschiedenen Autoren [1]) bezweifelt.

Die ersten pathologisch-anatomischen Untersuchungen hatte nun Virchow [2]) angestellt. Zum Unterschied von den wirklichen Sarcomen der Drüsen und den gewöhnlichen lymphomatösen Geschwülsten benannte er die fraglichen Geschwülste Lymphosarcom (Sarcoma lymphomatodes s. lymphaticum). Er unterscheidet dabei die harte und weiche Form; bei ersterer prävalirt das Bindegewebe, während bei letzterer, welche weitaus häufiger, die Zellwucherung das Wesentlichste ist. Da es aber zwischen beiden Formen mancherlei Uebergänge giebt, konnte sich die scharfe Classificirung von Langhans [3]), welcher pathologisch diese beiden Arten trennen wollte, nicht ganz rechtfertigen.

Virchow betonte dabei, dass seine Lymphosarcome nicht mit den Sarcomen der Lymphdrüsen zu verwechseln seien, wenn er auch Uebergänge zwischen beiden, sowie auch zu den leukämischen Tumoren annehmen zu müssen glaubte. Indem er dabei gleichzeitig an der Thatsache festhielt, dass eine primäre Sarcombildung in den Lymphdrüsen vorkomme, hatte er einen

[1]) Riess, Pseudoleukämie. Eulenburg's Realencyclopädie. Bd. XVI. S. 107. 1888. — Litten, Pseudoleukämie. Penzold und Stintzing's Handbuch der spec. Ther. Bd. II. Abth. 3. S. 148. 1835.

[2]) Virchow, Krankhafte Geschwülste. Bd. II. S. 728 ff.

[3]) Langhans, Das maligne Lymphosarcom. Dieses Archiv. Bd. 54. S. 509. 1872.

principiellen Unterschied zwischen den pseudoleukämischen Tumoren Wunderlich's und den Lymphosarcomen der anderen Autoren gemacht. Hiergegen vertraten Billroth[1]) und Cohnheim die Auffassung, dass es sich trotz der Malignität der Erkrankung nicht um eine eigentliche Sarcomatose handele, und stellten daher dem gutartigen das vorliegende als das maligne Lymphom gegenüber.

Diesen Namen betrachtete Winiwarter[2]) „als einen entschiedenen Gewinn, obwohl er keine morphologische Unterscheidungsmerkmale ausspreche". Mir scheint es aber so, als ob dadurch die bis in den heutigen Tag fortdauernden Bestrebungen[3]) veranlasst wurden, welche Klarheit in die verschiedenen Begriffe und Auffassungen der Lymphome, Lymphosarcome u. s. w. bringen wollen, und in ihrem Facit mehr oder weniger stets auf die Virchow'schen classischen Anschauungen zurückkommen.

Schliesslich hielt Cohnheim die anatomischen Verhältnisse für nicht maassgebend bei der Unterscheidung der verschiedenen Lymphdrüsentumoren, sondern legte den grössten Werth auf die Betrachtung der ätiologischen Momente und führte den Namen „Pseudoleukämie" ein, wegen der Aehnlichkeit, bezw. Verschiedenheit mit der Leukämie, ein Name, den schon Birch-Hirschfeld[4]) als „ausserordentlich unglücklich gewählt" bezeichnet.

Da bei der Mehrzahl der Fälle nun eine meist sehr erhebliche Mitbetheiligung des ganzen lymphatischen Apparates besonders der Lymphdrüsen vorkommt, so fühlten viele Beobachter das Bedürfniss, einzelne Fälle aus dieser Gesammtheit herauszunehmen und besonders zu classificiren.

[1]) Billroth, Dieses Archiv. Bd. 18. S. 82. 1860. Bd. 21. S. 423. 1861. Bd. 23. S. 477. 1862. Langenbeck's Archiv. Bd. X.

[2]) Winiwarter, Ueber das maligne Lymphom und Lymphosarcom. Langenbeck's Archiv. Bd. 18. 1875.

[3]) Kundrat, Ueber Lymphosarcomatosis. Wien. klin. Wochenschr. No. 12 und 13. 1892. — Sharp, Gordon, Lymphadenoma (Hodgkins disease) of the lymphatic glands as a distinct affection. Journ. of Anat. and Phys. XXX. p. 59. 1895.

[4]) Birch-Hirschfeld, Ziemssen's Handbuch. XIII. 1. S. 361. 1879.

So war es in erster Linie Griesinger, welcher die lienale Form der Pseudoleukämie als „Anaemia splenica“ beschrieb, unter welchem Namen dann verschiedene Fälle[1]) veröffentlicht sind, bei denen ein primärer Milztumor ohne Mitbetheiligung der Lymphdrüsen in die Erscheinung trat.

Eine andere Bedeutung erhielt die Bezeichnung „Anaemia splenica“ aber in neuerer Zeit, als v. Jaksch eine Reihe von Krankheitsformen, die dem frühen Kindesalter eigenthümlich sind, zusammenstellte, welche das klinische Bild einer Anämie und hochgradigen Leukocytose mit starkem Milztumor boten und pathologisch-anatomisch nur einen Tumor der Milz, in seltenen Fällen noch von einzelnen Lymphdrüsen aufwiesen. v. Jaksch bezeichnete die Krankheit als „Anaemia pseudoleucaemica infantum“, während G. Somma[2]) den Namen „Anaemia splenica“ wählte. Hierher gehörende Fälle sind nun mehrere beschrieben und besonders Glockner[3]) hat in jüngster Zeit dieselben zusammengestellt und ergänzt.

Ueber die Veränderung der Milz in seinen Fällen hebt er hervor: starke Zunahme des reticulären Gerüstes und der Trabekel, auffallende Armuth an rothen Blutkörpern, die Anwesenheit eigenthümlicher „epitheloider“ Zellen, die von ihm als Abkömmlinge der fixen Bindegewebszellen des Reticulums aufgefasst sind. Das Auftreten dieser Zellen und das damit Ueberhandnehmen des Bindegewebes nimmt er als wichtigstes Moment an.

Der Befund dieser epitheloiden Zellen muss uns an die Beschreibung zweier geschwulstartiger Milzvergrösserungen erinnern, welche einmal Gaucher[4]), dann Picon und Ramond[5]) geben.

[1]) Strümpell, Ein Fall von Anaemia splenica. Archiv der Heilkunde. XVII. S. 547. 1876. — Gretsel, Ein Fall von Anaemia splenica beim Kind. Berl. klin. Wochenschr. No. 20. 1866. — Degle, Ein Fall von reiner lienaler Pseudoleukämie. Wiener med. Presse. No. 11. 1891.

[2]) Somma, Ueber Anaemia splenica infantilis. Pasquali. 1874. — Allg. Wiener med. Zeitschr. 1891.

[3]) Glockner, Zur Casuistik der Anaemia splenica (Anaemia infant. pseudo-leucaemica). Inaug.-Diss. München 1895. (Lehmann.)

[4]) Gaucher, De l'épithélioma primitif de la rate. Paris 1882. (Octave Doin.)

[5]) Picon, R., et Ramond, F., Splénomégalie primitive, épithélioma primitive de la rate. Arch. de méd. expér. T. VIII. p. 168. 1896.

Letztere untersuchten eine ad maximum vergrösserte Milz, die einer 32jährigen Person exstirpirt war, welche nach einem Fall an vagen Schmerzen in der Milz, schwerer Kachexie und Anämie erkrankte. Makroskopisch war das Parenchym von blassrothem Aussehen mit grauen Zügen durchsetzt; mikroskopisch liess es noch Trabekel, Blutgefässe und Lymphknötchen erkennen, war aber wesentlich aus grossen epithelialen Zellen zusammengesetzt. Obgleich sie an eine Metaplasie der Milzzellen und an eine Endothelwucherung denken, so halten sie die Zellen doch für ächte Epithelien, die vom Pankreas versprengt sein oder vom Entoderm als Matrix der Milz stammen sollen.

Der Fall von Gaucher ist diesem ganz ähnlich. Er zeigt uns aber, dass es ganz von der Auffassung abhängt, wie die betreffenden Geschwulstzellen zu nennen sind. Fasst man die Bestandtheile der Milzpulpa, wie Ch. Robin, als „Épithéliums nucleaires“ auf, so ist es leicht, das Epitheliom sich zu construiren.

Wie dem aber auch sei, auf jeden Fall sind alle diese Fälle ein deutlicher Beweis, in welcher Dunkelheit man noch sich in der Pathologie der Milz befindet; wie unklar man selbst über die Auffassung der einzelnen Zellarten ist.

Wir haben in unserem Fall die Ueberzeugung, dass die grossen lymphoiden Zellen der Pulpa in atypische Wucherung gerathen sind. Sie haben die Struktur der Milz zerstört und einerseits in reiner Form Geschwulstknoten gebildet, andererseits das Bindegewebe mit in eine Activität hineinbezogen.

Dass wir unseren Fall nun nicht einfach unter die Lymphosarcome reihen, geschieht aus dem Umstande, dass Virchow[1]) bei ihrer Aufstellung wohl die eigentlichen Lymphdrüsen als primäres vor Augen gehabt hat, indem er bei den Lymphosarcomen angiebt, „dass die Milz das eigentliche Prädilectionsorgan der Metastasen sei“. In Bezug auf diesen Punkt giebt uns auch Ziegler[2]) an, dass bei der secundären Betheiligung der Milz bei der Pseudoleukämie zunächst die Lymphfollikel

[1]) Virchow, Krankhafte Geschwülste. Bd. II. S. 737.
[2]) Ziegler, Path. Anat. II. S. 90.

eine hyperplastische Wucherung eingingen, während Langhans (a. a. O.) constatirte, dass die lienale Form des malignen Lymphosarcoms, nur als weiches Lymphom auftritt. Ebenso scheinen bei den Lymphosarcomen nicht so ausgedehnte regressive Prozesse aufzutreten. Sowohl Virchow verzeichnet die geringe Neigung der Lymphosarcome dazu, als auch Riess, welcher glaubt, dass die pseudoleukämischen Tumoren kaum zur Erweichung, Abscedirung oder Verkäsung führen.

Bei unserem Fall sind die betreffenden Partien direct als zur Geschwulst gehörend anzusehen, nicht etwa, dass man an eine Infarktbildung zu denken habe, welcher das ganze Bild nicht entspricht. Eben so wenig ist nach demselben anzunehmen, dass etwa die Arsenikinjectionen eine derartige Nekrose veranlasst haben.

Merkwürdigerweise scheinen ja auch die Malpighi'schen Körper in einem degenerativen Prozess begriffen zu sein, obgleich in den Gefässen der Milz keine Veränderungen zu finden sind. Wir sind aber durchaus nicht berechtigt, noch genöthigt anzunehmen, dass die eben erwähnten nekrotischen Heerde mit den Malpighi'schen Körpern zusammenhängen, vielmehr scheint es sich um ähnliche Degenerationserscheinungen zu handeln, wie bei so vielen anderen Tumoren.

Sollte vielleicht das Zugrundegehen der Milzfollikel sich dadurch erklären, dass durch die fast totale Ausschaltung des Milzparenchyms aus seiner functionellen Activität die Follikel einer Inactivitätsatrophie anheimgefallen sind?

Um noch der markanten Tumoren in der Pleura und der Peritonäalserosa Erwähnung zu thun, so präsentiren sie sich als typische Metastasen. Dass keine Wucherung des gesammten oder eines Theiles des lymphatischen Apparates in Frage kommt erhellt um so mehr, da man dann wohl in erster Linie die reichen lymphatischen Apparate der Darmmucosa mitbetheiligt sehen müsste, was durchaus nicht der Fall ist.

Betrachten wir schliesslich noch die Aetiologie, so wird uns in unserem Fall angegeben, dass die Krankheitserscheinungen aufgetreten sind nach einem Fall. Angeblich soll derselbe auf die Nackengegend erfolgt sein; wir wissen aber nicht, ob nicht ein Insult auf andere Organe, z. B. eine Quetschung der Milz

durch den Rippenbogen stattgefunden hat. Bei Gaucher, sowie Picon und Ramond, deren Fälle in einer gewissen Parallele stehen, ist bei letzteren ebenfalls ein Fall und zwar auf den Bauch als Ursache angegeben, während Gaucher's eigener Fall nach Typhus entstanden sein soll, während er einen anderen Fall von Colin auch als traumatisch darstellt.

Bei der Leukämie ist schon des Oefteren auf die traumatische Ursache oder Auslösung der Krankheit hingewiesen, während man bei der Pseudoleukämie über die Ursachen noch weniger im Klaren war; dauernde Reize durch chronische und Constitutionskrankheiten figurirten in erster Linie.

Ich möchte hierbei erwähnen, dass im Greifswalder Institut mehrfach Sectionsfälle von Rekruten verzeichnet sind, bei denen sich allgemeine Sarcomatose des lymphatischen Apparates gefunden hatte, ob hierbei die veränderten Lebensverhältnisse eine Rolle mitspielen, soll hier nicht näher erörtert werden.

Zu den wenigen Angaben betr. Traumas gehört ein Fall Fröhlich's[1]), welcher nach einer Knochenfractur und Erschütterung eine, nebenbei bemerkt atypische, pseudoleukämische Erkrankung auftreten sah.

Dieses traumatische Moment in der Aetiologie erscheint mir um so beachtenswerther, da in unserer Zeit der Unfallsbegutachtung der ätiologische Gesichtspunkt auch für den praktischen Arzt von viel grösserer Bedeutung als bisher geworden ist.

Dass Traumen auch an anderen Geweben tumorartige Wucherungen erzeugen können, ist ja eine altfestgestellte Thatsache. Ich erwähne nur die allerdings nur hyperplastischen Wucherungen des Knochengewebes, welche einmal Buhl[2]) am Unterkiefer beschrieben hat; dieselben waren durch einen Hufschlag veranlasst. Etwas Aehnliches sah Jourdain[3]) nach einer Operation im Gesicht.

[1]) Fröhlich, J., Ein seltener Fall von Pseudoleukämie. Wiener med. Wochenschr. No. 7—10. 1893.

[2]) Buhl, Ein Riese mit Hyperostose der Gesichts- und Schädelknochen. Mittheil. aus dem pathol. Institut zu München. Stuttgart 1878.

[3]) Jourdain, Traité des mal. chir. de la bouche. Paris 1778.

Ob nicht bei diesen Knochenwucherungen irgend welche infectiösen Momente eine Rolle spielten, ist schon des Oefteren ventilirt worden. Dieselbe Vermuthung drängte sich aber noch viel eindringlicher bei den bei uns in Frage kommenden Krankheitsfällen sarcomatöser Art auf.

So wollen auch wir nicht die ätiologische Erörterung beschliessen, ohne auf die bakteriellen Befunde einzugehen, welche besonders in letzter Zeit häufiger bei den leukämischen und pseudoleukämischen Erkrankungen gemacht sind.

Einige Autoren glaubten einzelne Fälle in Zusammenhang mit der Tuberculose bringen zu können, eine Annahme, deren Berechtigung durch die Befunde von Delafield, Askanazy, Cordua, Waetzold und Weishaupt anzuerkennen ist.

Aber auch andere Bakterienbefunde ergaben sich in einer relativ grossen Zahl von Fällen. So hat uns Verdelli[1]) eine Zusammenstellung von 26 Fällen gegeben, bei denen sich

10 mal Bacillen,
8 - Staphylokokken,
3 - Streptokokken,
1 - Pneumokokken,
4 - nicht näher charakterisirte Bakterien

fanden.

Er selbst züchtete aus einem Fall von Leukämie und zwei von Pseudoleukämie in vivo und post mortem den Staphylococcus aureus und albus.

Die Einen[2]) glauben nun, dass derartige Befunde beweisen, dass die betreffenden Bakterien die specifischen Krankheitserreger seien. Die besondere Form ihrer Infectionswirkung glauben sie, durch eine modificirte Virulenz der Kokken sich erklären zu können. Wenn nun auch nicht eiterige, sondern bloss entzündliche Prozesse in Folge ihrer Wirkung entstehen können, so hat Baumgarten gewiss Recht, wenn er bisher noch nicht den

[1]) Verdelli, Sull etiologia della pseudoleucemia e della leucemia. Arch. ital. di clin. med. anno XXXII. — Centralbl. für innere Med. S. 24. 1895.

[2]) Maffuci, A., Contribuzione alla doctrina infettiva dei tumori (un caso di limfoma maligno). Soc. Ital. di Chir. Napoli 1888. — Baumgarten's Jahresber. IV. Jahrg. für 1888. S. 90.

Beweis für erbracht ansieht, dass neben hyperplastischen sogar heteroplastische Wucherungen durch sie veranlasst seien.

In Folge der negativen Ueberimpfungen und der doch zu schwankenden Befunde der verschiedensten Bakterienarten nehmen Andere die Bakterienbefunde nur als durch secundäre Infection entstanden an.

Diese Möglichkeit, und zwar der Infection vom Darmkanal, geben auch Majocchi und Picchini[1]) zu bei einem ihrer Fälle, der in Bezug auf die bakterielle Frage ganz ausserordentliche Aehnlichkeit mit dem unserigen aufweist. Auch sie fanden bei einem Fall von Hodgkin'scher Krankheit in allen afficirten Theilen Mikrokokken, welche besonders die Blutgefässe in den specifischen Krankheitsheerden erfüllten.

Auf jeden Fall sind aber derartige häufige Befunde von Bakterien durchaus beachtenswerth. Wir kennen noch viel zu wenig die verschiedenen Formen der Krankheitserreger und ihre Lebensbedingungen, um in allen Fällen klar urtheilen zu können.

Dass allerdings unsere Beobachtung eine sehr mangelhafte ist, darüber sind wir uns selbst klar, da weder in vivo, noch post mortem Culturen angelegt waren. Auch eine Bakterienwucherung im Cadaver müsste in Berücksichtigung gezogen werden; aber die sich uns bietenden Bilder zeigten doch eine merkwürdige Regelmässigkeit. Auf jeden Fall glaubten wir aber diesen Befund hier verzeichnen zu müssen.

Wir hatten bei der Erörterung der traumatischen Ursachen die durch dieselben Insulte hervorgerufenen Tumorbildungen anderer Gewebe in Vergleich gestellt.

Die Beobachtung von ächten primären Sarcomen des Knochenmarks durch Grawitz[2]) zeigt uns aber, dass sich auch in anderen lymphatischen Apparaten Verhältnisse, ganz analog den unseren, abspielen können. Die Entstehung derselben erklärt er durch eine schwere anämische Dyskrasie nach einem

[1]) Majocchi e Picchini, Giornale internazionale delle scienze mediche. 1886. — Baumgarten's Jahresber. II. Jahrg. für 1886. S. 112.

[2]) P. Grawitz, Maligne Osteomyelitis und sarcomatöse Erkrankung des Knochensystems als Befunde bei Fällen von perniciöser Anämie. Dieses Archiv. Bd. 76. 1879.

Typhus. Die Sarcomwucherung selbst sei dabei aufzufassen als eine Steigerung derjenigen hyperplastischen Veränderungen, welche man gewöhnlich als lymphoide Umwandlung zu bezeichnen pflegt.

Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, würde bei weiterer Forschung immer der Gedanke verfolgt werden müssen, dass sich vielleicht eine gleichartige Aetiologie für die ganze Krankheitsgruppe herausstellen könnte.

Es scheint mir aber zur Zeit, da diese ätiologische Verschmelzung nichts als eine Hypothese ist, geeigneter, auch auf diesem Gebiete das anatomische Eintheilungsprincip zu wählen und dem entsprechend statt des vagen Sammelbegriffes „Pseudoleukämie" folgende bestimmte Diagnosen zu stellen:

1) Locales metastasirendes Sarcom der Lymphdrüsen,
2) Generalisirte Lymphsarcomatose des ganzen Lymphdrüsensystems ohne Primärheerd,
3) Nicht metastasirende Milzhyperplasie,
4) Primäres metastasirendes Milzsarcom (unser Fall),
5) Hyperplasie des Knochenmarks,
6) Generalisirte Sarcomatose des Knochenmarks.

XVII.

Ueber einige durch den Pestbacillus verursachte histologische Veränderungen.

(Aus dem Institut für Pathologie und Bakteriologie zu Bucarest.)

Von V. Babes und C. Livadite
in Bucarest.

(Mit 14 Textabbildungen.)

Nachdem wir in den Besitz von Pestculturen, aus dem Institut Pasteur und aus dem hygieinischen Institut zu Breslau stammend, gelangt waren, richteten wir unser Augenmerk zunächst auf die Art der Infection und der Wirkung des Bacillus auf die Gewebe. Zwar hatten schon die Entdecker des Bacillus, Kitasato und Yersin, sowie einige spätere Untersucher manches über die Verbreitung desselben im Körper berichtet, aber sie waren in die Einzelheiten der Topographie und des Verhältnisses der Bacillen zu den verschiedenen Gewebs- und Organbestandtheilen nicht eingegangen.

Als unsere Arbeiten schon beendet und in Kürze in der „Romania medicala“ (April—Mai 1897) publicirt waren, kamen uns 2 Arbeiten zu Gesicht, welche diesen Zweck verfolgten. Eine kleine Notiz von A. Lustig (Centralbl. f. Allg. Path. und Path. Anat. VIII. 10. 1897) bringt einige nähere Angaben über histologische Veränderungen der Nieren, der Milz, der Leber, des Herzens und der Nebennieren. Obwohl der Autor die schon früher bekannten Formen der Pest bei Versuchsthieren, eine schnell, septisch und eine langsamer verlaufende Form erwähnt, liefert er doch keine Angaben über die Verschiedenheit des histologischen Bildes bei den verschiedenen Formen der Krankheit. So finden sich z. B. in der Niere in allen Fällen Veränderungen beschrieben, welche in unseren Fällen nur ausnahmsweise und in jenen van der Stricht's (Acad. de méd. Bruxelles IX. 3. 1897) überhaupt nicht gesehen wurden. Die von Lustig

beschriebenen Milzveränderungen sind ebenfalls offenbar ungenügend und namentlich spätere Stadien mit sehr wenigen oder fehlenden Bacillen nicht berücksichtigt. Die von Lustig betonte hyaline Degeneration der Trabekeln ist nach unseren Beobachtungen durchaus nicht die Regel. In die Histologie des Herzens, der Nebennieren und der Leber geht dieser Autor nicht näher ein. Bemerkenswerth ist der Befund von Mitosen in den Lymphdrüsen, ohne dass aber die Topographie derselben erwähnt wurde, sowie die Angabe, dass Mastzellen in den Pestbeulen auftreten. Die Behauptung, dass sich solche Zellen nie in normalen Lymphorganen fänden, ist offenbar gewagt.

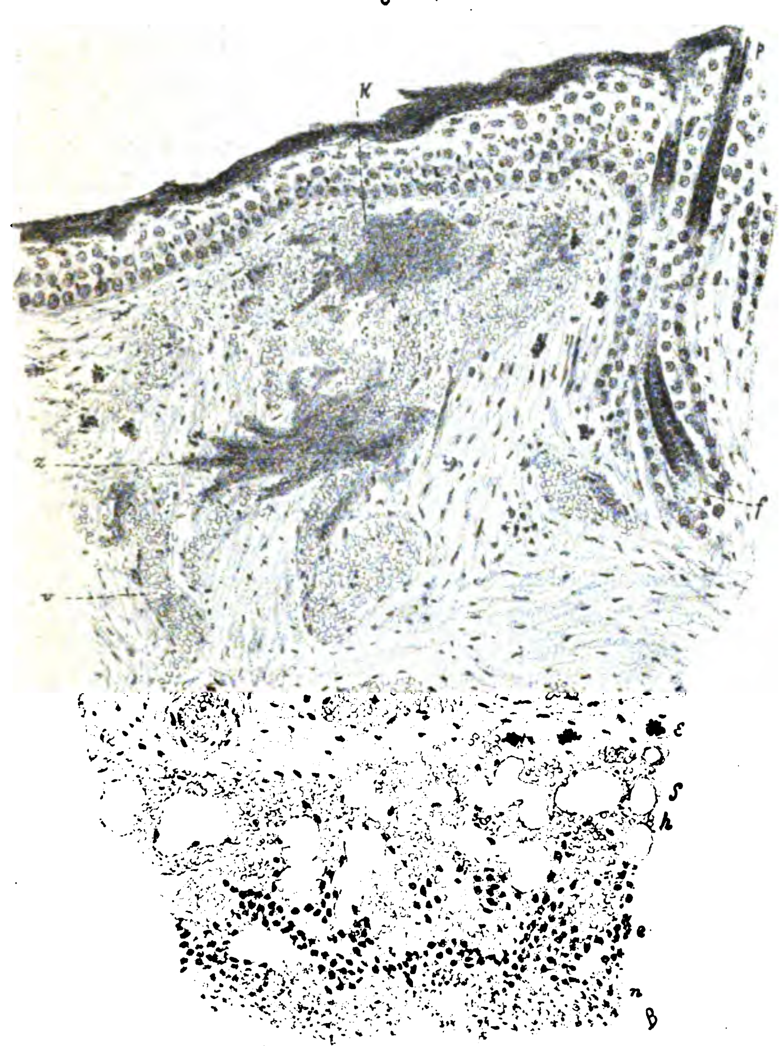
Eine zweite, viel ausführlichere Arbeit über die Läsionen bei Pest verdanken wir van der Stricht (l. c.) Derselbe beschreibt ziemlich genau die makroskopischen Veränderungen bei der acuten und der langsamer verlaufenden Form, um hierauf in die Einzelnheiten der histologischen Veränderungen einzugehen. Namentlich wurden untersucht die Geschwulst an der Impfstelle, die Lymphdrüsen, die Milz, die Leber, die Nebennieren, das Herz, der Magen, der Dünndarm, die Lunge, das Blut und das Knochenmark.

Wir wollen dieselbe Reihenfolge innehalten und im Verlauf unserer Untersuchungen auf die Befunde dieses Autors zurückkommen. Ausserdem haben wir noch die Haut und die sichtbaren Schleimhäute, das Urogenitalsystem, sowie das Nervensystem in den Bereich unserer Untersuchung einbezogen. Ferner glauben wir auch durch die Beifügung von Figuren zum Verständniss der Veränderungen beigetragen zu haben.

Betrachten wir zunächst die Veränderungen in der Nähe der Injectionsstelle:

Bei einem Meerschweinchen, welchem einige Tropfen einer virulenten Cultur unter die Bauchhaut injicirt wurde, und welches nach 4 Tagen einging, hatte sich ein Abscess gebildet, welcher aber eigenthümlich wenige zellige Elemente beherbergt und hauptsächlich einer Nekrose des Gewebes und einem Zerfall der zelligen Elemente (Fig. 1 n), sowie des Fettgewebes seinen Ursprung verdankt. Die Art des Zerfalls der zelligen Elemente ist verschieden. Man kann grobkörnige, feinkörnige, blasige Fragmentirung der chromatischen Substanz des Kernes, sowie

Figur 1.



Haut eines 5 Tage nach der Infection eingegangenen Meerschweinchens, oberhalb der Impfstelle. Methylenblau. Geringe Vergrösserung. p Haarschaft. f Haarfollikel. h Hämorrhagie unterhalb der Epithelschicht mit ausgedehnten Zooglöen (z), welche die erweiterten und geborstenen Capillaren v umgeben. E Ehrlich'sche Mastzellen. S entartetes Fettgewebe mit Hämorrhagien (h). e Zone eines spärlichen Granulationsgewebes. n Abscess mit Zerfallsprodukten.

einfaches Erblassen oder Fragmentirung in Form blass gefärbter Bläschen und Kerne, sowie grösstentheils granulösen und fettigen Zerfall des Protoplasmas, dann einfache Nekrose des Bindegewebes, Blutpigment in Form feiner brauner Körner, sowie grösserer scholliger gelblicher Massen, seltener mit glasiger Quellung, beobachten. Namentlich wollen wir auf eine eigenthümliche Form des Zellzerfalls aufmerksam machen. Kerne von kleinen Rundzellen (Lymphocyten?) quellen ein wenig auf und spalten sich dann in zwei gleiche Hemisphären, welche durch ihre besonders dunkle, homogene Färbung auffallen. Die Theilstücke nehmen oft Spindelform an oder theilen sich wieder in weitere zwei Stücke. Diese Gebilde haben wir in den verschiedenen ergriffenen Organen gefunden und abgebildet.

Auf diesen centralen Theil folgt nun eine breite Zone eines mässig ödematös und zellig infiltrirten Gewebes, wobei es sich hauptsächlich um Anhäufung von Lymphocyten und Proliferation fixer Elemente, weniger um polynucleäre Formen, handelt. Was diese Zone charakterisirt, sind aber die dicht und fast regelmässig in derselben vertheilten Hämorrhagien, welche nach aussen derart überhandnehmen, dass man von einer fast rein hämorrhagischen Zone sprechen kann (Fig. 1h). Während im Centrum die Zooglöen der Pestbacillen weniger ausgebreitet und mehrere kleine Gruppen von Bacillen in körnigem Zerfall oder erblasst und etwas gequollen angetroffen werden, wobei es oft schwer wird, die Kernzerfallsprodukte von den zerfallenen Bacillen auseinanderzuhalten, haben die Bacillen in der hämorrhagischen Zone ihre charakteristische Form und Anordnung gewahrt. Man kann namentlich vier Formen der Anordnung der Bacillen unterscheiden.

Zunächst fallen durch ihre Massenhaftigkeit die Bacillenzooglöen in's Auge. Man kann hier sicher von Zooglöenformen sprechen, indem es sich nicht um unregelmässige Haufen, sondern um organisirte Colonien handelt, welche in lockerem Gewebe wolkig mit dichterem Randantheil, im dichten Bindegewebe unter Erweiterung der Gewebsspalten, als längliche oder mit länglichen Fortsätzen versehene Massen, erscheinen. Immer erkennt man eine regelmässige Anordnung der Bacillen, welche hier oft längere Fäden bilden und von einander durch eine ziemlich breite Zwischensubstanz getrennt sind (z).

Auch in den Blutgefässen bilden sich häufig Zooglöen, namentlich findet man nicht selten das ausgedehnte Capillarnetz von Zooglöen eingenommen, während die Zwischenräume von ausgetretenem Blut erfüllt sind, was einen ganz eigenthümlichen Anblick gewährt.

Während in den rapiden Manifestationen der Pest sich die Infectionsstelle derart darstellt, findet man bei etwas protrahirtem Verlauf in der Umgebung im Gegentheil eine ungemein reichliche Anhäufung von grösseren mononucleären Rundzellen, denen verhältnissmässig wenig polynucleäre Leukocyten beigemengt sind. Aber auch in diesen Fällen spielt die hämorrhagische Läsion eine grosse Rolle. Namentlich findet sich in der Umgebung dieser Heerde gewöhnlich eine hämorrhagische Zone, was sich wohl so erklärt, dass die Krankheit im gegebenen Momente sich eben in Form einer hämorrhagischen Septicämie aggravirt. Es ist schwer zu entscheiden, ob diese acute Verschlimmerung der Schwächung des Organismus oder der Virulenzsteigerung des Bacillus entspricht.

Jedenfalls ist es lehrreich, die Ausbreitung des Prozesses auf die umgebende Haut zu studiren. Hier handelt es sich in den acutesten Fällen um eine punktförmige oder mehr diffuse Blutunterlaufung, welche sich in unseren Fällen immer in Folge massenhafter Anhäufung der Bacillen in den Gefässen und in Folge des Durchbruches derselben in das umgebende Gewebe, oft mit nur unbedeutenden Entzündungserscheinungen an den Gefässen, entwickelt (H). Es ist also hier weder nöthig, eine Fernwirkung der Bacillen durch Toxine, welche die Gefässe schädigen, oder eine Wirkung gewisser Nerven oder Centren, noch eine Prädisposition für Blutungen heranzuziehen, um die Blutungen zu erklären.

Wenn in letzter Zeit, namentlich in Frankreich, manche Autoren die Existenz von Bakterien leugnen, welche beim Menschen direct ohne vorherige Disposition Hämorrhagien und eine hämorrhagische Infection erzeugen können (Charrin), so beruht dies offenbar auf Mangel an Erfahrung; es wird aber wohl genügen, wenn dieselben die hämorrhagigene Wirkung des Pestbacillus genauer studiren wollten, um zu zeigen, dass derselbe, ebenso wie die Bakterien der hämorrhagischen Septicämie

dies bei Thieren thun, im Stande ist, vermöge seiner specifischen hochgradigen Virulenz auch bei sonst nicht disponirten Individuen eine hämorrhagische Septicämie zu erzeugen. Dass es sich hierbei nicht um eine individuelle Disposition oder Schwäche handelt, geht schon aus dem epidemischen Charakter der Pest, sowie aus der Thatsache hervor, dass die Pest eben im Beginne der Epidemie ihre Opfer nicht nach der Disposition, sondern nach den äusseren Lebensbedingungen, welche gewisse Individuen einer Infection aussetzen, wählt. Ob die Krankheit einen mehr fulminanten hämorrhagischen, oder einen mehr protrahirten Verlauf nimmt, hängt ebenfalls nicht sowohl von der Disposition der ergriffenen Individuen, als vielmehr vom allgemeinen Charakter der Epidemie und namentlich der Bacillen, ab. Ebenso wie der Pestbacillus, verhalten sich zum Theil auch die von mir und Anderen beschriebenen hämorrhagischen Bakterien des Menschen.

Natürlich habe ich bei der von mir zuerst festgestellten, durch Streptokokken erzeugten hämorrhagischen Infection des Menschen Fälle unterschieden, in welchen es sich um ausnahmsweise sehr virulente Formen handelt, und andere, in welchen die Infection durch eine individuelle Prädisposition begünstigt wurde.

Der Pestbacillus gehört aber, wie dies Kruse in Flügge's Handbuch 1896 betont, zu jenen Bacillen, welche ebenso septisch-hämorrhagische Epidemien erzeugen, wie solche die Gruppe der septisch-hämorrhagischen Bacillen bei Thieren hervorbringt, und sind es eben die Befunde bei der Pest, welche die Berechtigung der von mir aufgestellten Gruppe der specifisch hämorrhagigenen Bakterien des Menschen deutlich demonstriren.

Ebenso zeigt der Befund der unmittelbaren Einwirkung des Bacillus auf die Gefässwandung, dass in der That diese Bacillen eine direct schädigende Wirkung auf die Gefässwandung ausüben, was z. B. Unna nicht geneigt scheint anzunehmen, obwohl ich eine solche, histologisch deutlich nachweisbare Wirkung für verschiedene hämorrhagigene Bacillen zur Anschauung bringen konnte.

Was das Verhältniss des Pestbacillus zum Oberflächenepithel betrifft, so kann man zunächst feststellen, dass die Hämor-

rhagien, und mit denselben die massenhaften Zooglöen bis an dessen untere Grenze reichen (Fig. 1 h), indem dieselben zu Quellung und Erblassen der fixen Zellen, sowie zum Zerfall der mehr oder minder zahlreichen Wanderzellen und deren Kerne Veranlassung geben. Namentlich die in der Nähe der Zooglöenmassen liegenden Zellen zeigen den schon beschriebenen Zerfall in Segmente, welche sehr intensiv gefärbt erscheinen. Die Bacillen sind in den Zooglöen selbst oft, namentlich in der Nähe der Oberfläche, zu auffallend langen Fäden ausgewachsen; man findet ausserdem die Bacillen in losen Schwärmen in der Umgebung der Hämorrhagien oft in der unmittelbaren Umgebung der Follikel (f), ohne dass es mir gelungen wäre, das Eindringen derselben in die Hautdrüsen oder die Haarfollikel sicher verfolgen zu können. Die in manchen Haarfollikeln befindlichen Bakterien konnten eben nicht sicher mit den Pestbacillen identificirt werden. Ueberhaupt fanden sich selbst an den Geschwürsoberflächen und in der nekrotischen oberflächlichen Lage derselben nur selten gut erkennbare Bacillen und war selbst in einem Falle das oberflächliche Geschwürssecret nicht virulent.

Gegen die Tiefe zu erstreckten sich ebenfalls vom Infectionsheerd ausgedehnte Zooglöamassen, welche die Lymphspalten und Gefässe, namentlich aber die Gewebsspalten einnahmen und ungemein erweiterten. Dieselben umgeben die Fettzellen und die Muskelfasern, welche oft von Zooglöamassen eingehüllt und manchmal selbst in bacillenhaltige Schläuche verwandelt erscheinen. Die Muskelfasern haben zum grossen Theil ihre Querstreifung verloren, und sind in grösseren oder kleineren Zwischenräumen hyalin gequollen. Weiter vom Infectionscentrum entfernt findet man noch reichlich Bacillen in kleineren Häufchen oder Zügen in den Gewebsinterstitien, besonders aber in den Hämorrhagien, dann aber auch im Innern grösserer oder kleinerer Gefässe als ächte Septicämie-Erzeuger innig mit dem kreisenden Blute vermischt, zwischen den rothen Blutkörperchen. In etwas protrahirteren Fällen haben sich aber dieselben schon mit Vorliebe an die Gefässwand angelegt, und zum Theil zwischen den gequollenen Endothelien zu den charakteristischen Ketten angeordnet. In diesen Fällen kann man auch reichlich regressive Veränderungen an den Bacillen wahrnehmen, nament-

lich erblassen dieselben und quellen bis zum Doppelten ihres Volumens an, so dass die kürzeren Stäbchen oft zu grossen blassen Kokken umgewandelt erscheinen.

In acuten Fällen ist das **Blut** wohl wenig verändert, indem weder die rothen Blutkörperchen, noch die Leukocyten qualitative oder quantitative Veränderungen erleiden.

Ganz anders gestalten sich aber diese Verhältnisse bei mehr chronischen Fällen. So fanden wir in Fällen, wo Meerschweinchen oder Mäuse die Infection 12 Tage überlebten, das Blut bedeutend verändert, die rothen Blutkörperchen deformirt (Poikilocytose) und mit zahlreichen kleinen Pigmentkörnchen, sowie mit grossen schwärzlichen Pigmentschollen versetzt, während die Leukocyten, besonders die grösseren mononucleären Formen, vermehrt angetroffen wurden.

Figur 2.



Lungengewebe einer 13 Tage nach der Infection eingegangenen Maus. Vergrösserung 400. b Lumen eines kleinen Bronchus. v Vene, im Centrum körniges und scholliges Pigment, sowie Haufen von Leukocyten enthaltend. a mässig hyperplastisches Parenchym.

Im Innern der Gefässe erkennt man eine eigenthümliche Anordnung dieser Elemente; so erkennt man in Fig. 2a in einem grösseren Lymphgefässe nebst mässig geschwollenen Endothelien die zusammengepressten Blutkörperchen und im Centrum des Gefässes zahlreiche Pigmentkörnchen und grössere Pigmentschollen, sowie zu Haufen vereinigte Leukocyten, unter welchen einige mit der charakteristischen Zweitheilung des Kernes. Auch in Fig. 11, p sieht man ein grösseres Lebergefäss mit Leukocyten an der Peripherie und zahleichen Pigmentkörnchen und Schollen im Centrum.

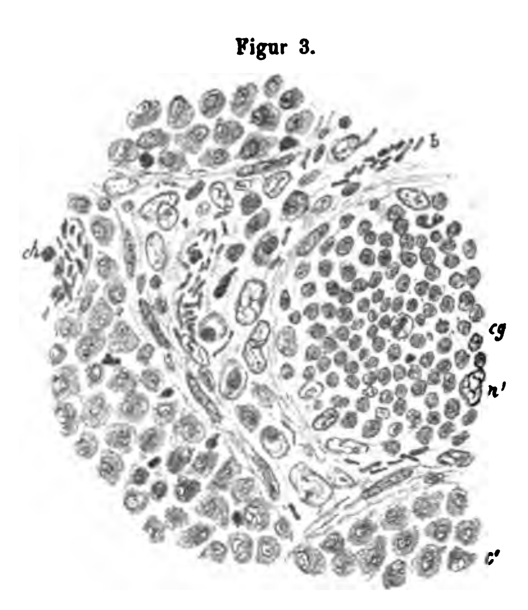
Lymph- und blutbildende Apparate. Der Pestbacillus besitzt, wie bekannt, eine eigenthümliche Wirkung auf die Lymphdrüsen; dieselbe manifestirt sich in verschiedener Weise je nach der Dauer und der Intensität der Infection. Selbst in ganz acuten Fällen fehlt selten eine Proliferation des reticulirten Gewebes und selbst an Stellen, wo solches in der Norm nicht vorhanden ist, so in der Haut an der Infectionsstelle, bildet sich oft reichliche Anhäufung von mononucleären Rundzellen, welche durch ein zelliges Reticulum von einander getrennt erscheinen. Besonders aber in nicht ganz acuten Fällen spielt diese zellige Wucherung und Infiltration eine grosse Rolle. Namentlich bei Abscess- und Geschwürsbildung findet man ganz massige Anhäufung von Rundzellen, welche sich längs der Lymph- und Blutgefässe in die Umgebung fortsetzt und auf die benachbarten Lymphdrüsen übergreift. Die Zellen, welche zunächst auffallend gross und chromatinreich sind, erblassen bald, und zerfallen zu einer granulirten Masse. Zwischen denselben finden sich sehr häufig feinkörniges oder scholliges Pigment, sowie Chromatinkörner.

An den benachbarten Lymphdrüsen kann man wohl immer eine bedeutende Schwellung wahrnehmen und erkennt man oft das normale Gefüge der verschiedenen Antheile mit vielen Mitosen im Keimcentrum; die Follikel enthalten Zellen, welche grösser und namentlich protoplasmareicher sind, als in der Norm. Die Bacillen finden sich hier namentlich in allen Lymphsinus und im Innern der Lymphspalten und Blutcapillaren, selten in Zellen eingeschlossen.

Gewöhnlich sind aber die Veränderungen der Lymphdrüsen viel eingreifender. Zunächst erkennt man ein Uebergreifen des

Wucherungsprozesses auf die Umgebung und die Kapsel der Lymphdrüse. Die ungemein vergrösserten Follikel selbst confluiren mit der Kapselsubstanz und unter einander, so dass dieselben stellenweise nicht mehr als solche unterschieden werden können. Dennoch erkennt man (Fig. 3) gewöhnlich die

Figur 3.



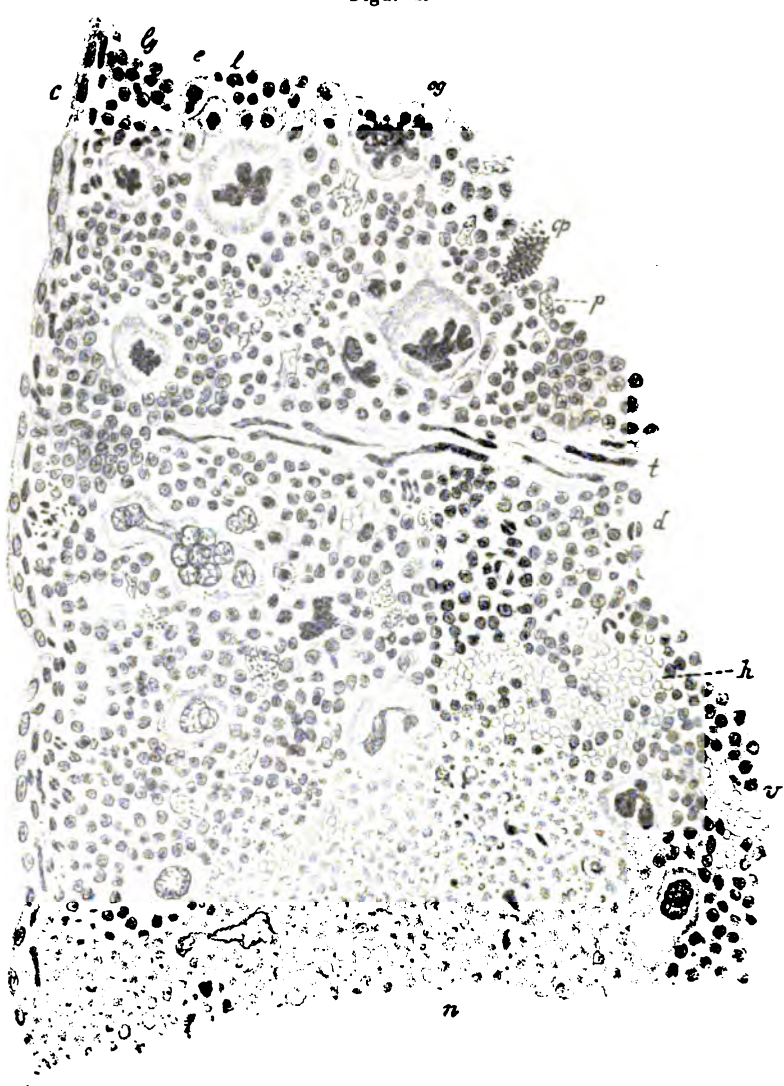
Geschwollene Mesenterialdrüse in einem acuten Pestfalle (Maus). Löffler's Blau, Vergr. 700 (Bacillen etwas stärker vergrössert). cg Germinationscentrum mit einigen Mitosen im Centrum, an der Peripherie mit grossen hellen Kernen n' (wohl Endothelien). c' Trabekel mit grossen, dunkelgefärbtes Protoplasma und helle Kerne enthaltenden Zelien. ch hyaline, grosse, rundliche Elemente, die Bacillen begleitend. b extravasculäre Bacillen in den Sinus, frei oder in verschiedenen Zellformen enthalten.

Sinus, sowie stellenweise die Keimcentren (cg), welche zum Theil in Entartung begriffen, oft noch Mitosen und einige sehr grosse blasse Kerne n' erkennen lassen. Die Gefässe sind oft erweitert, mit Blut und Bacillen erfüllt, die Endothelien geschwollen und die Bacillen oft wandständig, den Endothelien und wandständigen Leukocyten angelagert. An anderen Stellen erkennt man in den Sinus verschiedene zellige Elemente, zunächst in Spalten und Capillaren eingeschlossene Bacillenzüge (b), dann grosse blasse Kerne in grosser Anzahl, sowie Rundzellen mit gequollenem Protoplasma und kleinem peripherischem Kern, dann an den Grenzen der Follikel gequollene, gestreckte Bindegewebskerne, sowie zahlreiche, sehr intensiv färbbare, homogene Kerne und Kernfragmente namentlich in-

inmitten der Bacillenzüge, welche in Lymph- und Blutcapillaren sitzen. Ein grosser Theil des Gewebes ist nun eigenthümlich verändert, namentlich in den Mesenterialdrüsen, indem hier die Lymphzüge und zum Theil die Follikel aus auffallend grossen Zellen mit excentrischem, blassem Kern und netzförmigem Kerngerüst, sowie mit reichlichem, durch Methylenblau intensiver gefärbtem, homogenem Protoplasma bestehen, während zwischen denselben kaum etwas vom Gerüste wahrgenommen werden kann (c'). Zwischen diesen Zellen, welche einen epithelioiden Charakter angenommen haben, findet man bloss hier und da kleine, stark gefärbte Kerne. Sowohl hier, als auch namentlich im Lymphsinus sind Hämorhagien, in welchen gewöhnlich reichliche Bacillenhaufen liegen, sehr häufig. Stellenweise konnten wir auch von der Peripherie ausgehende Infiltration von polynucleären Leukocyten, welche sich bis zu eitriger Schmelzung mit Nekrose des Lymphdrüsengewebes steigert, constatiren.

Milz. Dieselbe ist in allen Fällen von Pest hochgradig verändert, man kann selbst constatiren, dass dieselbe gewöhnlich das am meisten alterirte Organ darstellt. Die Veränderungen erstrecken sich auf alle Bestandtheile des Organes und wollen wir zunächst über die Befunde an der Kapsel und den Trabekeln berichten. Die Kapsel ist sowohl in acuten, als besonders in protrahirten Fällen in Wucherung begriffen (Fig. 5c), die Endothelien geschwollen und unter der fibrösen Kapsel findet man gewöhnlich eine Anhäufung kleiner Rundzellen, deren Kerne homogen, stark färbbar und segmentirt erscheinen. Die Trabekel sind in Folge der bedeutenden Anschwellung der Pulpa distanzirt, zum Theil aufgefasert, die Muskelzellen derselben zum Theil gequollen (z). In acuten Fällen (Fig. 4) sind die Milzfollikel wenig ausgesprochen und gehen ohne scharfe Grenze in das Pulpagewebe über. Letzteres ist der Sitz bedeutender Hyperämie, sowie ausgedehnter Hämorrhagien, indem auch hier die Hämorrhagie sich in engem Anschlusse an eine ungemein reichliche Bakterienwucherung bildet. Diese Wucherung bedingt zugleich den Zerfall der zelligen Elemente, von welchen in der wirklich hämorrhagischen Zone nur Kernfragmente und Segmente übrig bleiben. Zugleich finden sich in der Milz, namentlich in der Pulpa zahlreiche Markzellen (e), welche sich auch inmitten der Bakterien-

Figur 4.



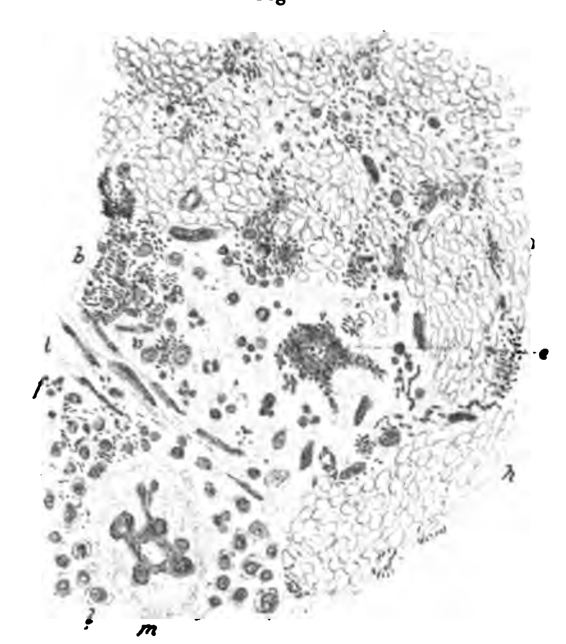
Sehr vergrösserte harte Milz einer 14 Tage nach der Impfung verendeten Maus. Löffler's Blau. Vergr. 300. c Kapsel mit vermehrten Endothelien und unter denselben zahlreiche kleine hemisphärische Doppelkerne. ly lymphoide Zellen. e epitheloide Zellen in der Umgebung der zahlreichen Riesenzellen cg, letztere theils mit dunklem, gelapptem, theils mit dunklem, strahligem, theils mit mehreren grossen blassen Kernen. cp Plasmazellen (Markzellen). p Pigmentschollen. h Hämorrhagien. n nekrotische Zone. v erweiterte Bluträume. t Trabekel. d dunkle Doppelkerne.

wucherung erhalten haben. An der Grenze der Hämorrhagien (h), welche durch grosse längliche Zellen bezeichnet wird, finden sich nun sehr ausgedehnte Bakterienzooglöen, von welchen reichliche Schwärme in die hämorrhagische Zone, sowie in das umgebende Gewebe eingehen. Dieselben sind hier nicht an vorgebildete Räume gebunden, sondern bilden unregelmässige Haufen (b) und erstrecken sich zwischen die Zellen der Pulpa und der Follikel (l), worauf zunächst körniger und fettiger Zerfall des Protoplasma und hierauf Fragmentation und Erblassung oder die eigenthümliche Segmentirung des compact und hyalin gewordenen Kernes erfolgt. In der Nähe dieser Heerde finden sich in der Regel zahlreiche Riesenzellen (m), welche den von Cornil näher beschriebenen Markriesenzellen entsprechen. Man findet dieselben bei Pest in allen Fällen nicht nur bei Mäusen, welche dieselben auch in der Norm enthalten, sondern auch bei Meerschweinchen. Dieselben sind besonders in protrahirten Fällen sehr zahlreich und kann man 3 verschiedene Formen an denselben unterscheiden. Die in Fig. 5 dargestellte Zelle (m) ist rundlich, mit reichlichem, homogenem Protoplasma und dem eigenthümlich gelappten, sehr dunkel und fast homogen gefärbten Kern.

Aehnliche Formen sind von einem Falle mit 14tägigem Verlauf in Fig. 4 cg dargestellt. Dieselben sind oft von einer Zone sehr grosser epithelioider, einkerniger Zellen umgeben (e). In einer zweiten Form stellen sich Riesenzellen, namentlich in der Umgebung älterer nekrotischer Heerde, dar.

Hier haben dieselben unregelmässige Form und enthalten zahlreiche grosse, genetzte, blasse Kerne (im unteren Abschnitte der Abbildung). Endlich findet man hier noch Riesenzellen mit einem sehr grossen, chromatinreichen, aber granulirten Kern, welcher den Eindruck einer hyperchromatischen Mitose hervorbringt. Es erscheint mir noch fraglich, ob die Wucherung dieser Elemente einer gesteigerten Blutbildung entspricht. In letzterem Falle ist die Milz ungemein vergrössert und weisslich gefleckt. Hier findet man nur mehr Reste von Bacillen und es entsprechen die Elemente, welche die weisslichen nekrotischen Heerde (n) umgeben, wohl solchen, welche eine Regeneration des Milzgewebes anbahnen. Der nekrotische Heerd selbst enthält

Figur 5.



Milz einer am 11. Tage nach der Infection eingegangenen Maus. Löffler's Blau. Vergr. 500. t Trabekel. h Hämorrhagien im Pulpagewebe. e Mastzelle. b Bacillen, grosse Haufen von Zooglöen bildend an der Grenze der Hämorrhagie im nekrotischen Gewebe. l lymphoide Elemente. m Riesenzelle mit verzweigtem hyalinem Kern. f Kernfragmente.

blasse Zell- und Kernfragmente, sowie namentlich an der Peripherie chromatische, kuglige und segmentirte Fragmente und endlich feinkörniges, sowie scholliges Pigment. Dasselbe erstreckt sich übrigens zwischen die verschiedenen Elemente der Pulpa und besonders in's Innere der venösen Capillaren. Während blutkörperchen- oder pigmenthaltige Zellen selten angetroffen werden, findet man häufig mitten im Pulpagewebe oder an der Grenze des folliculären Gewebes Haufen von geschrumpften rothen Blutkörperchen, von Pigment durchsetzt, und neben denselben grosse Pigmentschollen, welche oft als Bruchstücke von Krystallen imponiren (p). Der nekrotische Heerd ist noch von Hämorrhagien (h) aus sehr ausgedehnten Blutgefässen (o) umgeben. Stellenweise erkennt man dichtere und stärker gefärbte Stellen reticulirten Gewebes, welches wohl den Follikeln entspricht; dieselben sind aber selbst in der Umgebung der Arterien nicht deutlich umschrieben. Auffallend ist noch die spärliche Anzahl polynucleärer Leukocyten. Dieselben finden sich hier und da in der Nähe der Riesenzellen (l).

Das Knochenmark ist in Wucherung begriffen (Fig. 6). Die Myeloplaxen (mp) mit gelapptem Kerne sind reichlich ver-

Figur 6.



Knochenmark eines 8 Tage nach der Infection eingegangenen Meerschweinchens. Löffler's Blau. Vergr. 800. mp Myeloplaxen mit gelapptem Kern und eingekapselten Bacillen im Protoplasma. b Bacillen in den Bluträumen. h rothe Blutkörperchen. c lose Wandelemente dieser Räume. p Plasmazelle. m kernlose blasse Markzellen.

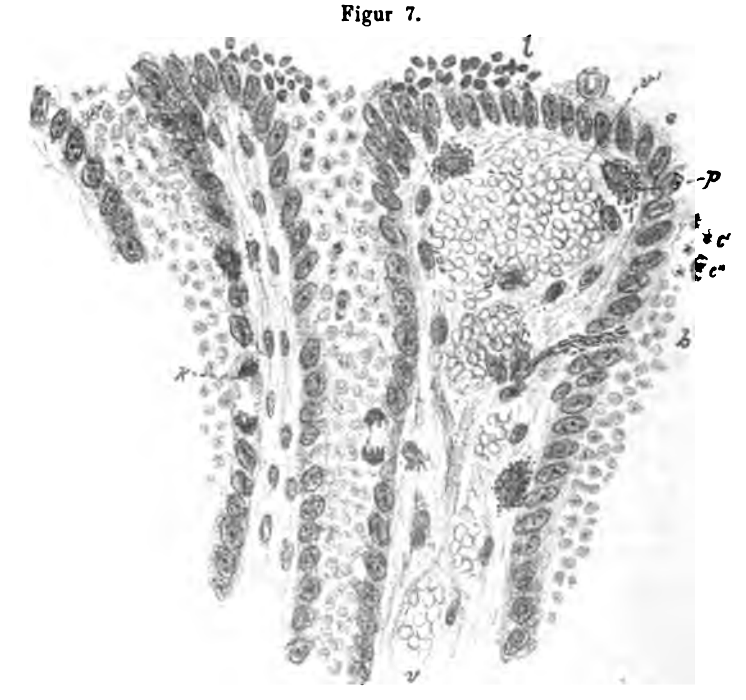
treten, im Inneren derselben gewahrt man hier und da Bacillen, welche von einem deutlichen Hofe (Kapsel) umgeben erscheinen. Das Stützgewebe des Marks besteht aus grossen, verzweigten, durch Methylenblau etwas röthlich gefärbten Zellen. Dieselben begrenzen Räume, die noch von Blutkörperchen haltenden, grossen Zellen locker bekleidet sind (c). Im Innern der Räume erkennt man rothe Blutkörperchen, sowie einzelne Bakterien, zum Theil kurze Ketten bildend (b). In kleineren Maschen des zelligen Netzwerkes erkennt man zahlreiche, blassblau gefärbte Elemente (m), sowie runde Plasmazellen mit gekörntem violettem Protoplasma (p).

Die Luftwege sind in den von uns beobachteten Fällen wenig verändert. Die Bronchialschleimhaut ist injicirt, das Epithel derselben zum Theil proliferirt, stellenweise mit blassem Kern (Fig. 2b); im Bronchiallumen finden sich häufig allein oder zusammen mit fremden Bakteriengruppen wohl erhaltene Pestbacillen. Das Lungengewebe (a) ist wenig verändert, mit Quellung und zum Theil Desquamation des Alveolarepithels. Die Blutgefässe der Septen (c) sind mit Blut gefüllt, die grösseren Blutgefässe enthalten, wie früher erwähnt, in älteren Fällen Haufen von Leukocyten und Pigment (v). Stellenweise, namentlich in kleinen hämorrhagischen Heerden, finden sich zerstreut oder in Gruppen Pestbacillen.

Im Pharynx sind manchmal die Follikel und namentlich die Tonsillen bedeutend geschwollen und zeigen, neben den erwähnten Veränderungen des Lymphapparates mit reichlichen Bacillen in den Gefässen, nicht selten Bacillenhaufen in den Krypten, welche das hier dünnere und in Proliferation begriffene Epithel durchsetzen und die Blutgefässe bis in die Tiefe des Gewebes in Form von dichten Massen oder mehr zerstreut einnehmen. Selten nur finden sich Bacillen im Innern von Leukocyten.

Am Magen erkennt man bei Mäusen, welche schnell der Infection erlegen waren, eigenthümliche Veränderungen. Das Epithel ist gut erhalten (Fig. 7), an der Oberfläche erkennt man eigenthümlich dunkel gefärbte Hefezellen (l). Das Epithel der

Figur 7.



Magenschleimhaut einer am 5. Tage nach der Infection verendeten Maus. Löffler's Blau. Vergr. 350. l Hefezellen an der Oberfläche. k Drüsenzelle, Mitose. c blasse Schollen. c' pigmentirte Schollen. c" kleine Zellen im Innern der Drüsen. P Plasmazelle. b Bacillen, von den Gefässen ausgehend, zwischen die Drüsenzellen dringend. v erweiterte Gefässe. h oberflächliche Hämorrhagien.

Drüsen ist häufig in Proliferation begriffen (Mitosen k). Im Innern derselben erkennt man klare, rundliche, blasse Elemente, zum Theil mit gefärbtem, körnigem, kleinem Kern (c'), zum Theil mit gut umschriebenem Kern und dunklem, homogenem Protoplasma (c''). Die Gefässe v sind namentlich an den Oberflächen sehr erweitert (v') und finden sich neben denselben mehr oder minder ausgebreitete Hämorrhagien, welche oft von Bacillen durchsetzt erscheinen. Dieselben durchbrechen in langen Zügen stellenweise das Epithel (b). Bemerkenswerth sind hier noch die reichlichen Mastzellen (p).

Der Darm ist bei Mäusen namentlich oft in seiner ganzen Dicke nekrosirt, so dass an demselben keinerlei Zellen gefärbt werden (Fig. 8). Bei Meerschweinchen, welche der Infection

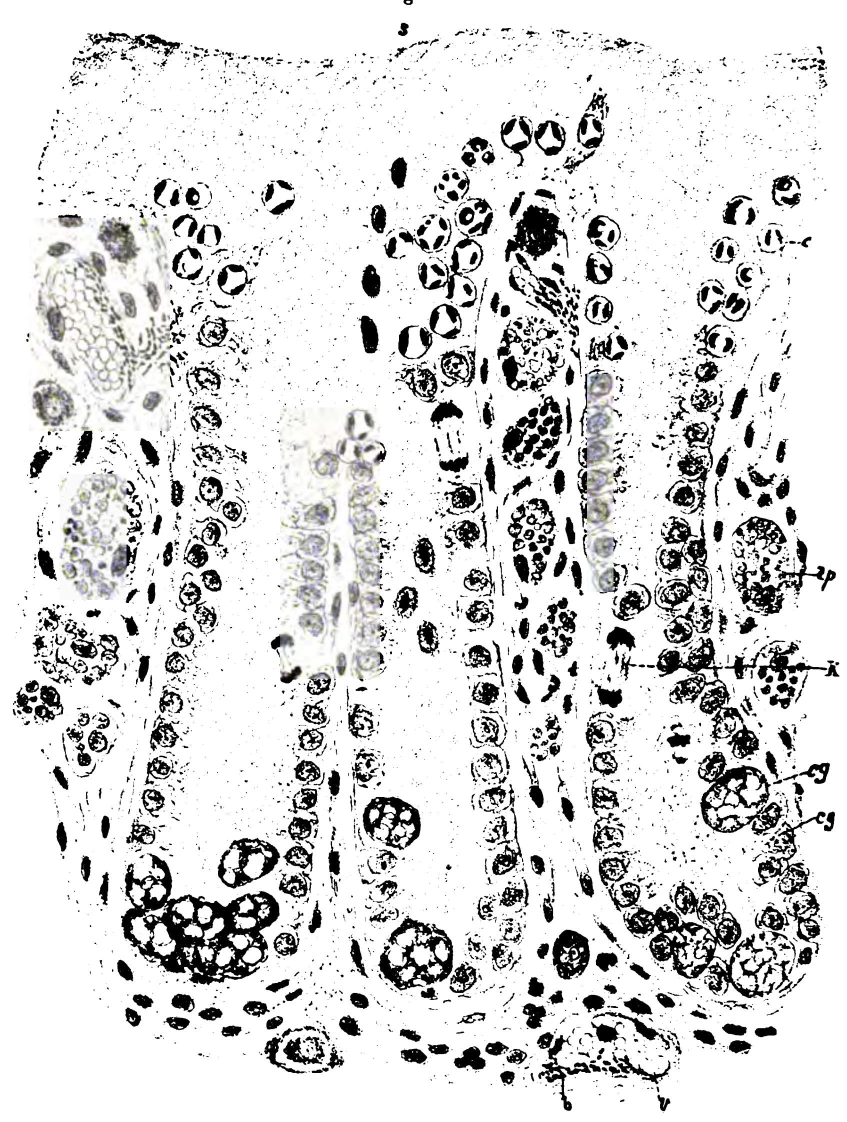
Figur 8.



Nekrotisches Darmstück der Maus, acuter Fall. p Peritonäum. e elastische Fasern. m Mucosa, in welcher sich dunkle Körnergruppen und zahlreiche Bacillen finden. Ebenso erkennt man Pestbacillengruppen (b) im Darminhalt f.

schnell erlegen sind, findet man namentlich eigenthümliche Entartung des oberflächlichen Epithels, Wucherung des folliculären Apparates, Hyperämie mit Hyperplasie und Degeneration der Endothelien, zahlreiche Mastzellen der Mucosa. Der Darminhalt enthält oft massenhaft Gruppen von Pestbacillen (Fig. 8b) zwischen den pigmentirten Schollen der Fäces (f). Die Bacillen kleiden die Schleimhaut in dichter Lage aus und dringen in's Innere der nekrotisirten Mucosa. Hier und da kann man Züge derselben bis an das Peritonäum verfolgen. In der That enthält das Peritonäum gewöhnlich Bacillen.

Figur 9.



Darm eines 5 Tage nach der subcutanen Infection eingegangenen Meerschweinchens. Methylenblau. 600fache Vergr. s oberflächliche Schleimschicht. c eigenthümlich entartete Kerne der oberflächlichen Epithelschicht (parasitäre Zelleinschlüsse?). K Mitosen in der mittleren Partie der Drüsen cg, grosse reticulirte oder blasige Gebilde im unteren Drüsenantheil. Ueberall in der Schleimhaut erkennt man dunkelgekörnte Mastzellen, sowie erweiterte Gefässe v, mit wandständigen Bacillen, welche links oben ein Gefäss durchbrechen und zwischen die Epithelzellen eindringen. zp sehr grosse, hyaline Schollen und Pigment enthaltende Zellen der Schleimhaut.

In Fig. 9 ist der Darm eines 5 Tage nach der Infection eingegangenen Meerschweinchens reproducirt. Man findet hier eine homogene Schleimschicht an der Oberfläche (s), welche sich in das Lumen der oberflächlich erweiterten Drüsen fortsetzt. Das Epithel ist mässig gut erhalten, an der Oberfläche aber ist dasselbe eigenthümlich verändert, indem das Protoplasma verschwommen in die umgebende Schleimschicht übergeht, während der Kern eigenthümlich verändert erscheint. Derselbe besteht aus einem scharfen runden Contour, im Innern dessen sich jene oft beschriebenen, eigenthümlichen, spindelförmigen, runden oder halbmondförmigen stark gefärbten Gebilde vorfinden, welche wir auch in anderen Organen angetroffen haben (c). Obwohl wir es für sehr wahrscheinlich halten, dass es sich hier um eine eigenthümliche Veränderung des Kernchromatins handelt, wollen wir doch betonen, dass gerade diese Bilder von vielen Autoren als parasitische Zelleinschlüsse gedeutet werden. In letzterem Falle müssten wir also annehmen, dass die Zellen und Kerne zerstört und nur diese im gegebenen Falle bedeutungslosen Zelleinschlüsse erhalten sind. In den mittleren Antheilen der Drüsenschläuche finden sich im gut erhaltenen Epithel reichliche Mitosen (K), während im Blindsacke derselben, zwischen den Zellen und dieselben oft gänzlich verdrängend, wieder eigenthümliche grosse Gebilde, etwa von doppeltem Durchmesser der Drüsenzellen, stark gefärbt, von einem losen Reticulum oder von grossen Vacuolen durchsetzt, vorkommen. Vielleicht handelt es sich hier um parasitäre Gebilde (cg).

Die Schleimhaut selbst enthält oberflächlich zahlreiche Mastzellen, dann erweiterte Gefässe (z) mit wandlagernden Bacillen, oft in Kettenform (b), welche oft die Wandung durchsetzen und gegen das Drüsenlumen zu wuchern. In den tieferen Lagen findet man nun zwischen den Drüsen sehr grosse Zellen mit kleinem Kern, zahlreichen Pigmentschollen und hyalinen Gebilden (zp), wohl Phagocyten, welchen eine gewisse Rolle bei der Resorption corpusculärer Elemente zukommen dürfte.

In diesem Falle scheinen die Bacillen wenig Einfluss auf das Schleimhautgewebe ausgeübt zu haben.

Die Leber ist in verschiedener Weise verändert. In acuten Fällen findet man bei Meerschweinchen (Fig. 10) das inter-

stitielle Gewebe, sowie die Kapsel ziemlich reich an mono- und polynucleären Zellen, sowie mässige Fett-Infiltration in der Umgebung der centralen Vene.

Figur 10.

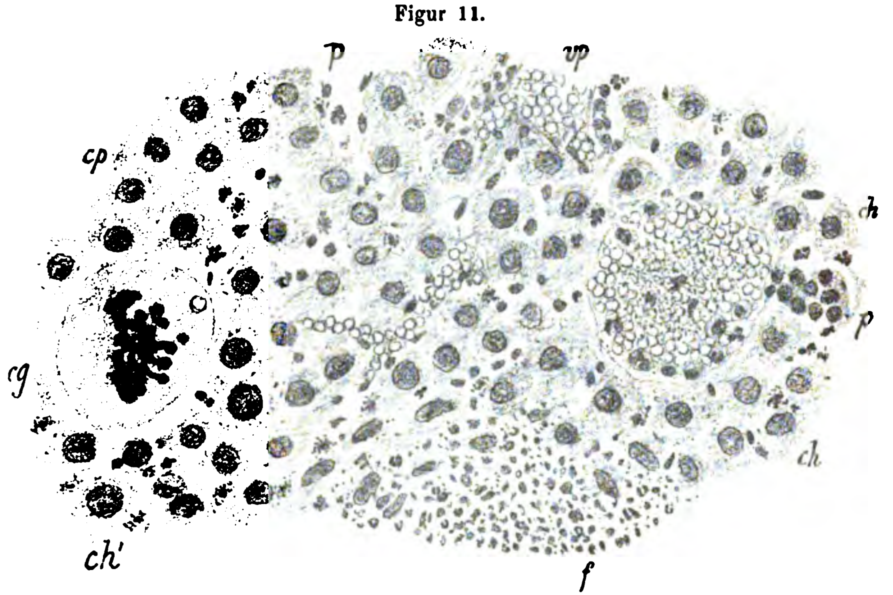


Leber eines 5 Tage nach der Infection verendeten Meerschweinchens. ch Leberzellen, wenig verändert. b erweiterte Capillaren mit Pestbacillen erfüllt und mit dunklen Kernen. c mit Blut gefüllte Capillaren.

Man erkennt hier neben erweiterten bluthaltenden Capillaren (c), sowie kleinen Hämorrhagien Capillaren, welche mit Bacillenzooglöen (b) erfüllt sind, neben welchen gewöhnlich eigenthümliche, kleine, sehr stark gefärbte, gewöhnlich halbkuglige Kerne oder Kernfragmente zu erkennen sind. Es ist unzweifelhaft, dass die Pestbacillen gewisse Zellen derart verändern, dass dieselben diese eigenthümlichen Gebilde aufweisen, wie dies ja auch andere Bakterien vermögen. Die Leberzellen sind Anfangs wenig verändert (c). Zunächst quellen gewisse Leberzellen und namentlich deren Kern, indem zugleich dessen chromatische Substanz vermehrt erscheint (c'), hierauf entstehen im Protoplasma der Zellen Vacuolen und Fetttropfen, oft zugleich mit verschiedenen Pigmentablagerungen. Seltener ist die völlige Entartung und der Untergang der Leberzellen, namentlich in umschriebenen Bezirken. Namentlich in älteren Fällen (Fig. 11), in welchen Bakterien nicht mehr oder nur spärlich

nachgewiesen werden können, entstehen stellenweise im Innern von Leberläppchen umschriebene Heerde (f), in welchen die

Figur 11.



Leber einer nach 10 Tagen eingegangenen Maus. ch wenig veränderte, undeutlich umschriebene Leberzellen. ch' hypertrophische Leberzelle. cg Riesenzelle mit gelapptem, hyalinem Kern. P kleine Pigmenthäufchen in den Gallencapillaren. cp kleine Pigmentzellen ebenda. vp kleine Vene, von Wanderzellen umgeben. p erweiterte kleine Vene mit wandständigen Leukocyten und Pigmentanhäufung im Centrum. f nekrotischer Heerd.

Leberzellen fehlen und durch verschiedene Zerfallsprodukte von Leber- und Wanderzellen ersetzt erscheinen; man findet hier wieder in grosser Anzahl die elliptischen oder hemisphärischen, stark gefärbten Körner neben blassen Schollen und vacuolären Elementen, welche wir schon mehrfach beschrieben haben. Diese Heerde sind zum Theil auf Kosten des Parenchyms, zum Theil auch durch Erweiterung und Ausfüllung von Capillaren zu Stande gekommen. In der Umgebung derselben sind die Leberzellen abgeplattet. Die intralobulären Capillaren sind erweitert, oft von einer hämorrhagischen Zone umgeben. An anderen Stellen ist die Gefässwand verschiedener grösserer Gefässe von einer Zone von Granulationsgewebe umgeben. Hier erkennt man wieder

deutlich die Anhäufung von Pigment im Innern erweiterter Gefässe, namentlich der V. centralis. Zwischen den Leberzellen findet man in den Zellenwegen kleine, ziemlich regelmässige Pigmenthaufen (p), sowie an der Grenze dieser Wege wieder die spindligen oder elliptischen, hyalinen Körperchen. Die Leberzellen sind auch hier wenig verändert (ch), man erkennt aber hypertrophische Zellen und Kerne (ch'). Sehr bemerkenswerth ist das Auftreten von Riesenzellen mit gelapptem Kern (cg), wohl auf Kosten gewisser Endothelien.

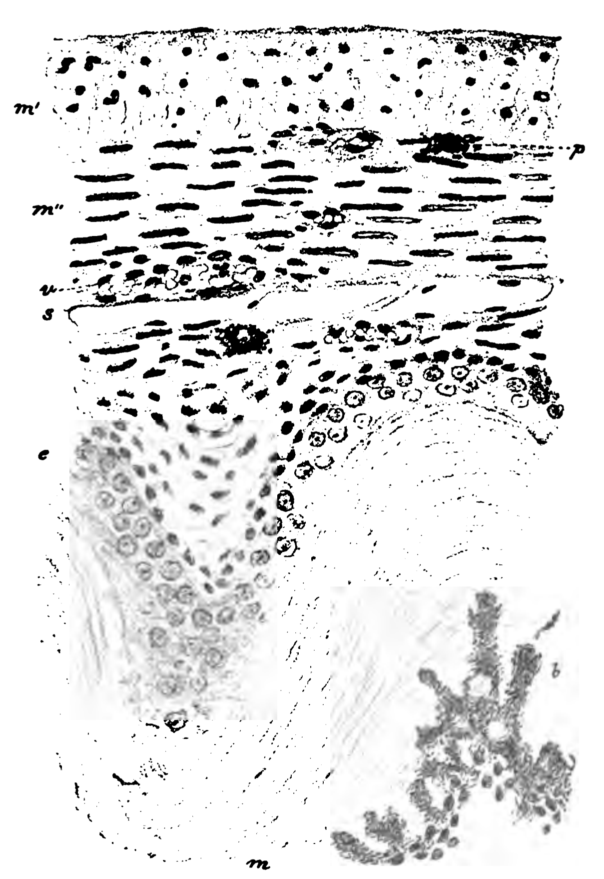
Die Nieren sind in verschiedenen Fällen verschieden stark afficirt. In älteren Infectionen findet man hauptsächlich Veränderungen am Gefässsystem, geringe Diapedese, Erweiterung der Venen und der Capillaren, sowie der Glomerulusschlingen mit reichlicher Pigmentbildung und Leukocytenanhäufung im Blute, stellenweise kleine Hämorrhagien und Pigment in der Umgebung der Gefässe.

In schnell tödtlichen Fällen ist nebst bedeutender Hyperämie Erblassen und geringe Schwellung der Endothelien, stellenweise Bacillenablagerung an der Gefässwandung, nicht selten bedeutende Entartung des Epithels, namentlich der gewundenen Kanälchen, zu beobachten. Die Zellen sind gequollen, granulirt, oft wie geronnen, oder fettig zerfallen, zum Theil das Protoplasma stärker färbbar, der Kern verblasst oder gänzlich untergegangen. Die Sammelröhrchen enthalten oft blasse Cylinder, und stellenweise, namentlich im Kapselraume, Eiweisskörnchen, und wahrscheinlich als Bakterienzerfallsprodukte entsprechende, stark gefärbte Körnchen und körnige Stäbchen. Die grösseren Gefässe sind auch in diesen Fällen oft von einer Zone von Wanderzellen umgeben. In vielen anderen, ebenfalls sehr acuten Fällen sind die Nierenveränderungen wenig ausgesprochen und beschränken sich auf Hyperämie, geringe Diapedese, mässige Entartung umschriebener Bezirke, sowie wenige Glieder im Innern einiger Kanälchen.

Der Uterus (Fig. 12) einer 3 Tage nach der Infection eingegangenen Maus zeigt ebenfalls eigenthümliche Verhältnisse. Zwischen den verschiedenen Schichten der Muscularis (m', m'') erkennt man erweiterte, zum Theil bacillenhaltige Gefässe (v), von Mastzellen umgeben (p). Die Lymphspalten zwischen Muscularis und Mucosa sind erweitert (S), die Mucosa selbst

zellreich, die Epithelzellen erblasst; hierauf folgt eine dicke concentrische Schicht (m), und das Lumen ist erfüllt von enormen

Figur 12.



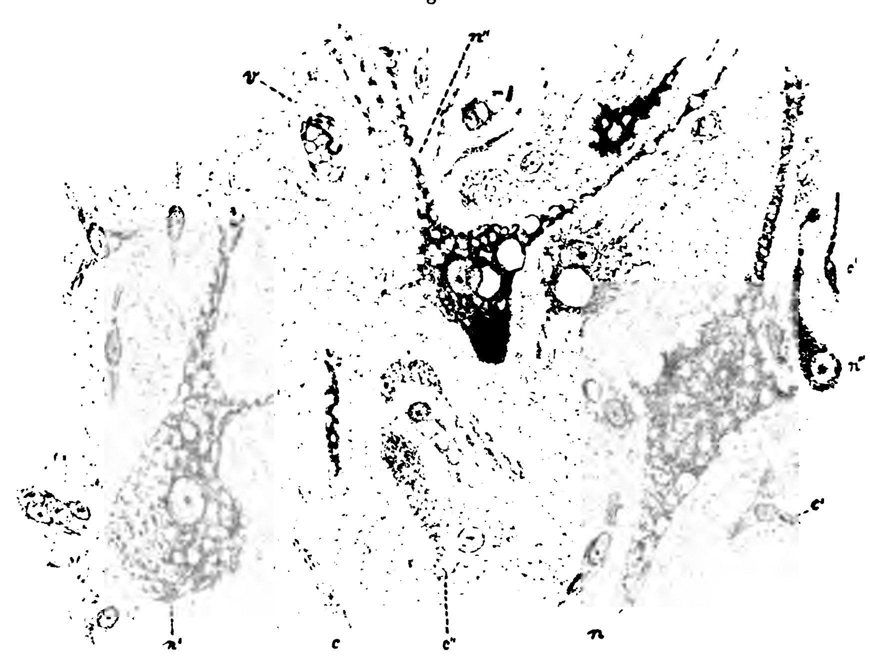
Uterus einer nach 3 Tagen erlegenen Maus. Methylenblau, Vergr. 300. m' äussere Muskelschicht. p Plasmazelle (Mastzelle). m'' innere Muskelschicht. v erweitertes Blutgefäss, Blut und polynucleäre Leukocyten enthaltend. s erweiterte Lymphräume. e Epithelschicht. m Schleimschicht (?). b Bacillenmassen im Innern.

Massen von Bacillen (b), zwischen welchen wieder eine grosse Anzahl sehr dunkel gefärbter Kerne liegt. Eigenthümlicher Weise finden demnach die Bacillen im Innern des Uterus Bedingungen für eine reichliche Wucherung.

Das centrale Nervensystem bietet ebenfalls bedeutendes Interesse. Abgesehen von Hyperämie und Zellreichthum der Meningen, in deren Gefässen Zooglöen und zerstreute Bacillen-

massen in grosser Anzahl gefunden wurden, haben wir unser Augenmerk hauptsächlich auf die Veränderungen der nervösen Elemente gerichtet. Während man in älteren Fällen eine Entartung der weissen Substanz, etwa wie bei Beginn einer Myelitis, Oedem, Entartung und Zerfall der Scheiden und des Axencylinders, zugleich mit Wucherung an den erweiterten, oft mit Bacillen gefüllten Gefässen, nicht selten mit Hämorrhagien, antrifft, ist diese Substanz in frischen Fällen wenig verändert, obwohl die graue Substanz in allen Fällen bedeutend alterirt ist. So sehen

Figur 13.



Hypoglossuskern einer am 10. Tage nach der Infection eingegangenen Maus. n entartete vacuolisirte blasse Nervenzelle mit ähnlich entarteten Fortsätzen. n' weniger veränderte Nervenzelle mit eigenthümlichen, in Vacuolen sitzenden Granulationen. n'' Entartete Nervenzelle mit schwammiger Gerinnung der chromatischen Substanz und mit vacuolärer Quellung der Fortsätze. n''' weniger veränderte kleine Nervenzelle. c Neurogliazelle mit chromatischer Streifung der Fortsätze. c' eine Neurogliazelle mit Bacillen in einem Fortsatze. v bacillenhaltige Blutgefässe. c'' eigenthümliche, blasse, verschwommene, granulirte Zellen (Nervenzellen?).

wir im Hypoglossuskern einer nach 10 Tagen eingegangenen Maus hochgradige, namentlich bei Färbung nach Nissl auffällige Veränderungen (Fig. 13). Die grossen Nervenzellen sind immer augenfällig verändert, der Kern ist vorhanden (n′) oder nicht mehr zu erkennen (n), in jedem Falle aber schwach contourirt, blass, schwer nachweisbar. Die Nissl'sche Körnung ist gänzlich verändert, durch eine Art von geronnenem Netzwerk mit grossen und kleinen Maschen oder Vacuolen ersetzt. Im Innern der Vacuolen erkennt man in Zelle n′ dunkle Punkte. Diese Veränderung setzt sich namentlich in n″ in die protoplasmatischen Fortsätze der Zelle fort, welche vacuolär oder blasig gequollen, oft bedeutend verdickt erscheinen. Kleinere Nervenzellen sind oft als solche kaum mehr zu erkennen, indem dieselben bloss als ein dunkles Netzwerk erscheinen. Man findet neben den sicheren Nervenzellen hier eigenthümliche grosse granulirte Zellen mit stumpfen Fortsätzen und verhältnissmässig kleinem Kern (c″), ferner kleine Kernzellen mit feinen chromatischen Linien in ihren 2—3 Fortsätzen (c), welch' letztere manchmal Bacillen enthalten (c′).

Im Uebrigen finden sich die Bacillen im Innern grösserer oder kleinerer Gefässe (v), gewöhnlich wandständig, manchmal in Form der charakteristischen Ketten.

Noch lehrreicher ist das Verhalten der Bacillen in einem 5 tägigen Fall beim Meerschweinchen (Fig. 14).

Hier findet man in den Vorderhörnern des Rückenmarks die Zellen eigenthümlich verändert. Die Zelle c zeigt neben Schwund der Nissl'schen Granula, von welchen nur einige diffuse dunkle Flecke übrig geblieben sind, ein ungefärbtes Netzwerk mit blasigen, grösseren oder kleineren Maschen oder Vacuolen, welche sich in die verdickten Protoplasmafortsätze fortsetzen.

In c′ sehen wir eine Zelle mit zweierlei chromatischer Substanz, mit verwaschenen dunklen Flecken und mit stäbchenartigen, scharf umschriebenen Gebilden, deren Richtung aber nicht jener der Nissl'schen Körner entspricht. Im ungefärbten Theil erkennen wir wieder zahlreiche Vacuolen. Fig. c‴ ist vielleicht im Stande, uns die Bedeutung der Stäbchen zu erklären. Man erkennt hier nehmlich sehr deutlich, wie aus einer pericellulären Capillare, welche noch einige Blutkörperchen enthält, Pestbacillen in den pericellulären Raum und von hier in die Nerven-

zelle eindringen. Dieselben erscheinen im Zellkörper selbst eigenthümlich verdickt. An dieser Zelle sieht man noch einen ungemein verdickten, blassen, verzweigten Protoplasmafortsatz.

Andere Zellen c″ sind weiter entartet. Die Nissl'sche Körnung ist fast gänzlich verschwunden, das Zellprotoplasma

Figur 14.



Rückenmark eines am 5. Tage nach der Infection eingegangenen Meerschweinchens. Vorderhornzellen nach Nissl gefärbt. Vergr. 800. c Theil einer veränderten Nervenzelle mit Vacuolen, theilweiser Schwund der Nissl'schen Elemente und Entartung der Protoplasmafortsätze. c′ Nervenzelle mit ähnlichen Veränderungen im Protoplasma und eigenthümlichen, stäbchenähnlichen chromatischen Gebilden. c″ entartete grosse Zelle mit Schwellung und körnigem Zerfall des Protoplasmas und gequollenem Kern. c‴ Entartete Nervenzelle, besonders mit Erblassung, Quellung und Vacuolisirung der Fortsätze (hier erkennt man das Eindringen der Bacillen vom pericellulären Gefässe aus in den Zellkörper. v bacillenhaltige Blutgefässe. c^{IV} granulirte Spindelzellen. c^{V} spindlige Neurogliazelle. p ein entarteter gequollener Protoplasmafortsatz.

grobkörnig, mit einigen Vacuolen. Bemerkenswerth ist die Ablösung des peripherischen Zellentheils, wodurch der Eindruck entsteht, als ob die Zellgrenzen verwischt wären und die Zelle in einem körnig begrenzten Raum läge. Der Kern dieser Zelle ist bedeutend gequollen und erblasst. Im Gesichtsfeld erkennt man noch grössere, körnige, mehr diffuse Zellmassen, dann ungemein gequollene, vacuolisirte Zellfortsätze (p), verschiedene Neurogliaelemente, spindlige Elemente mit streifigen Fortsätzen (c^{V}) und andere mit granulirtem Protoplasma und zahlreichen Fortsätzen (c^{IV}), ferner kleine Blutgefässe mit gequollenen Endothelien (v).

Aus dieser Beschreibung können wir nun Einiges über die Einwirkung des Pestbacillus auf die verschiedenen Gewebe und Organe des Körpers folgern.

Der Bacillus hat Vieles mit anderen Bacillen gemein, namentlich mit solchen, welche sich im Innern des Körpers ungemein vermehren. Während sich derselbe aber in dieser Beziehung z. B. vom Milzbrandbacillus, welcher das Blutgefässsystem in der Regel nicht verlässt, oder von jenem der Mäusesepticämie, welche gewöhnlich im Innern von Zellen, namentlich wieder im Blutgefässsystem, vorkommt, scharf unterscheidet, zeigt die Wirkung desselben viele Analogie mit einigen der von mir beschriebenen Bacillen der hämorrhagischen Infection des Menschen, sowie mit dem Verhalten der Bakterien der hämorrhagischen Infection der Thiere. Auch wenn, wie ich dies nachgewiesen habe, ein Eitercoccus in Folge seiner besonderen Virulenz oder eines besonderen Schwächezustandes des Wirthes eine hämorrhagische Septicämie zu verursachen vermag, finden wir diese Bakterien oft in denselben enormen Massen in den verschiedenen Organen, und zwar in demselben engen causalen Verhältniss zu den Gefässläsionen, welche die Hämorrhagien hervorrufen und zu den Entzündungs- und Entartungsprodukten, wie den Pestbacillus. Mit anderen Worten, wir können den Pestbacillus, nicht nur, wie dies Kruse im Lehrbuche Flügge's gethan hat, zur Gruppe der hämorrhagischen Bakterien des Menschen zählen, sondern derselbe repräsentirt den Typus der specifischen Bakterien der hämorrhagischen Septicämie des Menschen. Die Einwände

Unna's, dass Bakterien nicht direct die Blutungen veranlassen sollen, oder jener Charrin's und seiner Schüler, als ob es nicht specifisch hämorrhagigene Bakterien des Menschen gäbe, indem die Eigenschaft, Hämorrhagien zu bilden, von einer speciellen Disposition des ergriffenen Individuums bedingt werde, fallen natürlich gegenüber den obigen Befunden.

Es fragt sich nun, ob wir im Verhalten des Bacillus noch etwas ganz Specifisches erkennen konnten. Einstweilen glaube ich dies im Allgemeinen verneinen zu können, obwohl ich namentlich in der Bildung eigenthümlicher Riesenzellen in den Parenchymen, dann sonderbarer Zerfallprodukte der Kerne, besonders aber in der Wirkung auf die Lymphdrüsen den Ausdruck einer eigenthümlichen Wirkungsart nicht verkenne. Auch die hochgradige Entartung der Nervenzellen und das Eindringen der Bacillen in diese Zellen bei sonst geringer Neigung derselben, in Zellen einzudringen, sind ungewöhnliche Vorkommnisse. Eine ähnliche Entartung von Nervenzellen hat Marinesco durch Toxine des Bacillus botulinus hervorgebracht. Wir selbst konnten dann durch verschiedene Bacillen, so durch jene der Kaninchenseuche, ferner durch einen aus menschlicher Leiche stammenden septischen Bacillus der Coligruppe, ferner aber auch durch Toxine des Pestbacillus mit Ausschluss der lebenden Bacillen ähnliche, doch weniger intensive Veränderungen der Nervenzellen hervorbringen, so dass wir geneigt sind, auch den lebenden Bacillen selbst einen Einfluss auf die Nervenzellen einzuräumen.

Allerdings kann man nachweisen, dass der Bacillus den Körper durch Schleimhäute und Geschwüre verlässt und es so leicht zur Ausstreuung desselben kommt. Derselbe hat sich übrigens auch ausserhalb des Körpers in unseren Versuchen lange virulent erhalten, länger als die meisten übrigen hämorrhagigenen Bakterien des Menschen. Besonders kommt aber für die Erklärung der Bösartigkeit desselben in Betracht, dass die kleinen Nagethiere, welche in innigem Contact mit menschlichen Wohnungen und Nahrungsmitteln, namentlich jenen der ärmsten Bevölkerungsschichten sind, durch den Bacillus ebenso oder noch furchtbarer heimgesucht werden, als der Mensch selbst, so dass eine fortwährende Ansteckung von Menschen durch Mäuse und Ratten und umgekehrt so lange stattfindet, bis letztere durch die

Epidemie gänzlich ausgerottet werden. Eben die ungeheure Vermehrung der Bacillen im Innern des Körpers bedingt die hohe Infectiosität der durch die Pest eingegangenen Nager und zum Theil hierdurch die epidemische Verbreitung der Krankheit. Es soll noch betont werden, dass in Fällen von Vergiftung mit den Toxinen des Bac. botulinus immer schwere Symptome von Seiten des Nervensystems beobachtet werden, während bei experimenteller Pest dieselben, namentlich Paralysien, in den Hintergrund treten.

Indem der Pestbacillus in der Gesammtheit seiner Wirkung sich gewöhnlich als der Erreger einer hämorrhagischen Septicämie mit wenigen charakteristischen Eigenthümlichkeiten darstellt, entsteht die Frage, vermöge welcher Eigenschaften dieser Bacillus die furchtbarste Epidemie des Menschen verursacht. Vielleicht ist die Eigenschaft desselben, der typische hämorrhagigene Bacillus des Menschen zu sein, in dieser Beziehung ausschlaggebend, denn weder das biologische, noch das morphologische Verhalten desselben giebt uns eine genügende Erklärung für seine specifische Bösartigkeit. Die Fähigkeit desselben, sich in allen Organen und Systemen des Menschen anzusiedeln, in den Blutgefässen, wie in den Lymphgefässen, unbeschränkt zu wuchern, ohne gewöhnlich bedeutende Leukocytenansammlung zu veranlassen, ohne in der Regel in Zellen eingeschlossen zu werden, besonders aber die Eigenschaft desselben, die Lymphdrüsen und die Blutgefässe eigenthümlich zu verändern, dann aber noch ausgebreitete Degeneration aller Parenchyme und namentlich des Centralnervensystems zu verursachen, erklärt seine besondere Bösartigkeit. Er hat diese Eigenschaften deshalb mit jenen Bakterien gemein, welche die wichtigsten bakteriellen Epidemien der Thiere, namentlich deren hämorrhagische Septicämien verursachen. Während wohl die Mehrzahl der hämorrhagischen Septicämien des Menschen nur künstlich und für kurze Zeit eine ähnliche Bösartigkeit entfalten, oder eine solche nur einem eigenthümlich geschwächten Organismus gegenüber geltend machen, ist dieselbe im Wesen des Pestbacillus selbst begründet, und eben deshalb erzeugen erstere Bacillen auch nicht jene ausgebreiteten Epidemien, welche dem Pestbacillus eigenthümlich sind.

XVIII.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Histologie der endemischen Beulen.

(Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Dr. Eichhorst in Zürich.)

Von Johanna Kuhn,

med. pract. von Illnau, Cant. Zürich.

(Hierzu Taf. VII und 7 Textabbildungen.)

Herr Professor Eichhorst hat von Herrn Dr. Stierlin, Director der chirurgischen Abtheilung des Spitales in Sofia, mehrere Photographien von „Aleppobeule“ und vor Allem eine ausgeschnittene Beule zugeschickt erhalten, da Herr Dr. Stierlin wusste, dass sich Herr Eichhorst für diese Krankheit interessirte. Die von letzterem hergestellten mikroskopischen Präparate wurden mir zur genaueren Untersuchung und Beschreibung gütigst überlassen und bilden den Gegenstand der nachfolgenden Mittheilungen.

Die Aleppobeule, diese bei uns ganz unbekannte Affection, ist eine, wie ihr Name sagt, um Aleppo vorkommende Hautkrankheit. Die ersten Berichte über diese Krankheit stammen aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts von Richard Pococke (A description of the East and some other countries) und Alexander Russel (The natural history of Aleppo and parts adjacent). Während man aber Anfangs die Aleppobeule für eine Krankheit hielt, die nur in und um Aleppo vorkommen sollte, haben spätere Arbeiten gezeigt, dass ein den Symptomen nach gleiches Hautleiden auch vorkommt in Vorder-Indien, besonders in Delhi, Multan, Lahore, Scinde (Delhibeule), in Turkestan (Sartengeschwür), in Persien (Salek = das Jährchen, weil die Affection gewöhnlich ein Jahr lang dauert), in Mesopotamien, in Cypern, Creta (Caneotica), Aegypten (ägyptische Beule), Tunis (Gafsabeule), Algerien (Biskrabeule), im nördlichen Theil von

Arabien (Jemenbeule) u. s. w. Jetzt hält man alle diese Beulen für identisch und fasst sie zusammen unter dem Namen „Tubercule d'Orient" (Villemin) oder endemische Beulen. Die erste Bezeichnung passt nicht mehr, sobald man vernimmt, dass, wie wenigstens Jaswa berichtet, diese Affection auch bei den Bewohnern von Sibirien vorkommt.

Die einzelnen Arbeiten über die endemischen Beulen sind zum grössten Theil unter einer der oben erwähnten Localbezeichnungen erschienen, je nach dem Orte, an welchem die Krankheit beobachtet wurde, so dass man sich in der Literatur darüber nur schwer zurecht findet. Die ersten, die ihre Beobachtungen über eine dieser Beulen, und zwar über die Delhibeule, unter gemeinschaftlichem Namen veröffentlichten, waren wohl Dr. Lewis und Cunningham, die ihrem Bericht an die indische Regierung den Titel gaben: On Oriental sore (Delhi boil, 1877). Seither sind noch viele Arbeiten über diesen Gegenstand veröffentlicht worden, zum Theil unter einem der alle Beulen umfassenden Titel, zum Theil aber auch noch unter einem der enger begrenzten Namen. In der Ueberzeugung, dass es sich bei allen diesen „Beulen" um das gleiche Leiden handelt, haben wir den Namen „endemische Beulen" gewählt. Ein zwingender Beweis für die Identität aller dieser verschieden benannten Beulen freilich also noch nicht vor, dieselbe wird bloss aus den Symptomen und der analogen Erscheinungsweise aller dieser Beulen geschlossen. Weitere vergleichende Untersuchungen werden zeigen, ob ihnen auch gleiche anatomische Veränderungen und gleiche Ursachen zu Grunde liegen.

Da die endemischen Beulen bei uns ganz unbekannt sind, schicken wir eine kurze Beschreibung ihrer Symptome voraus, theils frühere Schriftsteller wörtlich citirend, theils in Auszügen aus verschiedenen Arbeiten.

Schlimmer (Die Aleppobeule. Wiener med. Wochenschr. 1875. S. 1140), der die Affection in Syrien, Mesopotamien und Persien beobachtete, giebt folgende Schilderung: „Ohne vorausgehende Congestionserscheinungen bemerkt man meist im Gesichte, seltener an den Extremitäten, ein kleinhanfkorngrosses Knötchen ohne besondere Röthe. Man könnte solches für einen Furunkel nehmen, wenn nicht der Abgang von Schmerz, Spannung

und Röthe einen Fehler der Diagnose hintan halten würde. Höchst langsam und allmählich wächst dieses Knötchen innerhalb 3—4 Monaten fast ohne allen Schmerz, so dass es an bedeckten Stellen kaum bemerkt wird. Nach diesem Abschnitt stellt sich Ulceration im Innern des Knotens ein, die Umgebung infiltrirt sich und nimmt eine röthlich - bläuliche Färbung an, endlich öffnet er sich in der Mitte und lässt Jauche abfliessen, welche zu schmutzig gelben oder kaffeebraunen Krusten eintrocknet. So schreitet die Ulceration gegen die infiltrirte Peripherie weiter. Nimmt man die Krusten weg, so bemerkt man auf dem Boden des Geschwüres indolente, missfarbige, harte Granulationen, die langsam schmelzen, um durch ähnliche wieder ersetzt zu werden. Gegen den 9.—11. Monat geht das Geschwür spontan in Besserung über, die Infiltration ist bereits in der Umgebung geschmolzen, es treten normale Eiterung und Granulationsbildung von lebhafter, guter Farbe ein; endlich folgt Vernarbung und zwar von der Peripherie gegen das Centrum, und es bleibt nur eine meist glatte, tiefpigmentirte haarlose Narbe zurück. Nur bei bedeutender mechanischer Misshandlung des Geschwüres sieht man Narben mit Trabekelbildung; auch wird bei dünnen Theilen, so am Augenlid oder Nasenflügel, ein Theil weggefressen, so dass ein Defect entsteht, dem chirurgisch nachgeholfen werden muss. Gewöhnlich nimmt der Bouton eine zweifrankstückgrosse Hautstelle ein. Sehr selten geschieht es, dass, besonders an den unteren Theilen der Nase, mehrere Boutons zusammenfliessen und durch die Verjauchung einen Defect der Nase erzeugen."

Nach einer Beschreibung von Dickinson (Indian boils; their varieties and treatments. Lancet. 1870) und der Darstellung von Schwenninger und Buzzi [Ueber endemische Beulen (bouton d'Alep, d'Orient, Salek u. s. w.). Charité-Annalen. XIV] soll schon von Anfang an die Haut an der erkrankten Stelle etwas geröthet sein und im Beginn aussehen, wie ein Moskitostich, welcher Verdacht um so eher erregt wird, als das häufigste Auftreten dieser Affection gerade in die Mückenzeit fällt. Anstatt dass aber dieses rothe Pünktchen, das zum Unterschied von einem Moskitostich nur selten juckt, nach kurzer Zeit wieder verschwindet, wird es ganz langsam und allmählich

immer etwas grösser und erhebt sich mehr und mehr über die umgebende Haut; es bildet sich zu einem erbsen- bis wallnussgrossen, derben Knoten heran, der dann in der Mitte erweicht und in ein Geschwür übergeht.

Charakteristisch für die ganze Affection ist also das langsame Entstehen und der Mangel einer bekannten Ursache, ihr chronischer, typischer Verlauf, von einer bestimmten Dauer und die spontane Heilung mit Hinterlassung einer meist pigmentirten Narbe. Meist finden sich mehrere Beulen am gleichen Individuum, bald neben einander, sogar confluirend, bald an ganz verschiedenen Stellen.

Ueber die häufigste Localisation der Beule gehen die Angaben der verschiedenen Autoren etwas auseinander. Darüber sind fast alle einig, dass sie nur ausnahmsweise am Rumpfe vorkommt. Einige geben nun aber die Extremitäten als häufigsten Sitz der Erkrankung an, die Mehrzahl dagegen bezeichnet das Gesicht als die Prädilectionsstelle. Der behaarte Kopf, Bart, Handteller und Fusssohle sollen nie befallen werden (Polak).

Das Allgemeinbefinden wird gar nicht gestört. Fast alle Autoren bezeichnen deshalb die endemischen Beulen als ein rein locales Hautleiden. Bloss Carter (Notes on the Bouton de Biskra. Transact. of the med. chir. Society. 1876. p. 119) und Weber (Etudes sur le clou de Biskra. Rec. de mém. de méd. milit. 1876. Janv. et fevr. p. 44) berichten von Schwellung der benachbarten Lymphdrüsen. Ganz local beschränkt kann die Affection nicht sein, sonst könnte man sich die nach dem einmaligen Ueberstehen derselben erworbene Immunität nicht erklären, und diese Immunität wird doch von fast allen Autoren mit Sicherheit festgestellt. Dieses Moment hat Carter hervorgehoben, indem er schreibt: „The spots are commonly multiple and seldom recur. Here, I would remark, is coidence of a constitutional nature singularly analogous to the phenomena of „variola“; and it would not been unreasonable to infer, that it is through the lymphatic vessels that the system becomes affected. (Having before considered this point, I begged Dr. Weber to inquire into it and he writes as follows: Cette année-ci les clous ont été très nombreux et guidé par vos avis et vos con-

seils j'ai trouvé dans la plupart des cas un retentissement vers les ganglions lymphatiques, sé propageant à ces ganglions par un chapelet de petits ganglions engorgés le long des vaisseaux lymphatiques)."

Sehen wir uns als Ergänzung der so eben geschilderten Symptome gleich die von Herrn Dr. Stierlin geschickten Photographien etwas näher an. Sie geben uns ein vollständiges Bild des Verlaufes der Beulen, — soweit dies wenigstens durch Photographien möglich ist, — indem sie die Beulen in den verschiedenen Stadien der Entwickelung zeigen.

Das erste Bild zeigt den Anfang der Affection. An der rechten Wange finden sich dunkel gefärbte, über die umgebende Haut erhabene Flecken, von denen einige noch von Epithel überzogen, andere in der Mitte schon des Epithels entblösst und ulcerirt sind. Zwischen den einzelnen Flecken zieht an einzelnen Stellen dem Ansehen nach ganz intacte normale Haut hin.

Figur 1.



Figur 2.



Die zweite Photographie zeigt eine sehr grosse Beule, die im Stadium des Geschwüres sich befindet. Der grösste Theil der rechten Wange ist eingenommen von einem stark über die Umgebung erhabenen, in den peripherischen Theilen mit dicken rissigen Krusten, und im Centrum mit einer Secretschicht be-

deckten Geschwür. Dasselbe reicht bis fast an das untere Augenlid heran und wird wohl bei seiner Ausheilung ein Ektropium des unteren Augenlides herbeiführen, wie es die sechste Photographie illustrirt. Die umgebende Haut scheint nicht besonders infiltrirt zu sein und ist glatt. Das Geschwür zeigt ziemlich regelmässige, keine zackigen oder buchtigen Ränder.

Die folgenden Bilder veranschaulichen die Angabe Laveran's, dass ein Individuum gewöhnlich mit mehreren Beulen

Figur 3.



Figur 4.



Figur 5.



behaftet sei. Die einzelnen Beulen sind nicht alle im gleichen Stadium; neben Beulen im Geschwürsstadium zeigt z. B. Bild 5 auch eine glatte, pigmentirte Narbe.

Im sechsten Bild ist eine sehr ausgedehnte, in Heilung begriffene Ulceration der rechten Wange dargestellt. Trotzdem dass die Vernarbung noch nicht weit vorgeschritten ist, ist es doch schon zu einem erheblichen Ektropium des unteren Augenlides gekommen.

Figur 7.

Figur 6.





Das letzte Bild erinnert nun allerdings sehr an Lupus. Nase und Wangen, die Prädilectionsstellen des Lupus, sind erkrankt. Was aber sofort auffällt, ist das Nicht- oder jedenfalls nur leichte Befallensein der Schleimhäute, die doch bei Lupus fast immer schwer befallen sind, so dass in letzter Zeit sogar Stimmen laut geworden sind, welche den Ausgangspunkt des Lupus in den meisten Fällen in die Schleimhaut verlegen und die Erkrankung der äusseren Haut nur als ein secundäres Uebergreifen auf dieselbe betrachten. Bei allen vorhergehenden Bildern, mit Ausnahme des dritten, sind die Schleimhäute frei von der Erkrankung, soweit dies wenigstens aus den Photographien zu ersehen ist. Dann spricht das zerstreute multiple

Auftreten ebenfalls etwas gegen Lupus, der gewöhnlich von einer Anfangsstelle aus continuirlich, durch immer neue Knötchenbildung in der Umgebung weiterkriecht. — Was das Aussehen der Geschwürsflächen betrifft, so kann Lupus allerdings genau so aussehen in einer Photographie.

In diesem letzten Bilde sehen wir noch scharf und regelmässig begrenzte, über der Umgebung erhabene Geschwüre auf den Handrücken und auf der Streckseite beider Vorderarme.

Während die Symptome der endemischen Beulen also ziemlich übereinstimmend angegeben werden, herrscht über die Aetiologie noch völliges Dunkel. Die Bewohner der von dieser Krankheit betroffenen Gegenden und mit ihnen die ersten Autoren über diesen Gegenstand halten das Wasser für den Urheber. Bei den Völkern, bei denen die Beulen endemisch vorkommen, wird aber alles mögliche dem Wasser zugeschrieben, so dass man dieser Ansicht nicht zu grosse Wichtigkeit beilegen darf, um so weniger, als sorgfältige Erhebungen gezeigt haben, dass es Orte giebt, die frei sind von der Erkrankung, obgleich sie mit dem gleichen Wasser versorgt sind, wie andere, an denen die Beulen endemisch herrschen. In der Ueberzeugung, dass das Wasser den Urheber berge, wurde nach dem fraglichen Bestandtheile desselben gesucht. Ganz verschiedene Bestandtheile desselben wurden als Ursache beschuldigt, Alcock (Note on Delhi boil. Lancet. 1870. Referat, Virchow. 1870) glaubte, dass der grosse Gehalt an Schwefelwasserstoff schuld sei, Candy (Remarks on the cause and treatment of Mooltan and frontier sores. Lancet. 1870. Referat, Virchow. 1870) sucht die Ursache in dem Reichthum an salpetersauren Salzen. Er hält übrigens die ganze Affection für scorbutisch, indem er oft Zahnfleischerkrankungen beobachtet haben will, während sie Dickinson (Indian boils, their varieties and treatment. Lancet. 1870) als für von Malaria hervorgerufen hält. — Alix (Clou de Biskra. Mém. de méd. milit. 1870. Referat in Virchow. 1870) sieht das Leiden „als die Folge einer aus anhaltender Hitze und unzweckmässiger Nahrung hervorgegangenen Entkräftigung“ an. So werden noch viele Ursachen angeführt, aber alles sind blosse Vermuthungen und Behauptungen.

Ganz allmählich tritt dann, gestützt auf das endemische

Auftreten und den typischen Verlauf der Erkrankung, die Vermuthung hervor, ob das Leiden nicht ein parasitäres sei, ob es nicht durch das Hineindringen von bestimmten Lebewesen bedingt sei. Schon 1870 haben Flemming (On Delhi boils. Army med. reports. Auszug in Virchow. 1870) und Smith (On Delhi-boils, Ibid. Auszug Virch. 1870) diese Idee ausgesprochen. 1875 erklärte sich Schlimmer ebenfalls für diese Ansicht, indem er sagte: „der Gedanke, dass es sich um ein parasitäres Leiden handle, habe sich ihm aufgedrängt bei der Analogie des typischen Verlaufes der Beule mit dem bei Filaria medinensis". V. Carter glaubte 1875 den Urheber der endemischen Beulen in der Biskrabeule gefunden zu haben in Form von sich dichotomisch verzweigenden Pilzen (Mycosis of the skin. Lancet. 1875). Seine Befunde konnten aber von anderen Autoren nicht bestätigt werden. Ende der sechziger Jahre hatte dann die indische Regierung eine Commission ernannt zur Untersuchung der Ursache und des Wesens der Delhibeule, die immer einen grossen Theil der in Indien stationirten Soldaten befiel und dienstuntauglich machte. In ihrem Berichte an die Regierung (1877) kommen Dr. Lewis und Dr. Cunningham gestützt auf die Symptome und auf die pathologische Anatomie zu dem Schlusse, es handle sich bei der Orientbeule um eine besondere Form von Lupus und schlugen den Namen Lupus endemicus vor. Tilbury Fox hat aber dieser Ansicht in seiner Arbeit [On „Oriental-Sore" (Delhi-boil), beeing an analysis of a special report by Drs. Lewis and Cunningham, with comments thereon. Lancet. 1877] energisch widersprochen und hat den Verfassern an Hand ihrer eigenen Darstellung gezeigt, dass die fragliche Affection nicht Lupus sein könne. 1877 ist V. Carter in „Note on Delhi-boil" (Med. chir. Transactions) sehr entschieden dafür eingetreten, dass es sich bei den endemischen Beulen um eine Krankheit sui generis, und zwar um eine parasitäre handle. Er schreibt: „Hence, there remains to consider the facts pointing to specificity of character and such are these: — Endemicity and a direct convectability - features in themselves well-nigh decisive, especially when conjoined with the asserted protectiveness of the malady against its own recurrence. Add, too, a certain periodicity of accurrence of out-

break (e. g. the month of March, 1876, the automn is also named); a selection of the most exposed or accessible surfaces of the body (most evident in the better clothed European); a somewhat definite course and duration of the boil; its convectability to a distance; its local characters so marked as to warrant accurate popular diagnosis; and, finally, the comparative harmlessness of the whole thing with its utter intractability to other than destructive treatment.“ — Die Untersuchungen auf den vermutheten specifischen Mikroorganismus haben nicht geruht; Depéret und Boinet glaubten denselben in der Gafsabeule gefunden zu haben in Gestalt eines Micrococcus (Du bouton de Gafsa au camp de Sathoney. Arch. de méd. milit. 1884). Sie wollten auch erfolgreiche Impfversuche mit dem beschriebenen Micrococcus gemacht haben. Im gleichen Jahre berichteten Ducloux und Heydenreich in der Gaz. hebd. de méd. et de chir. von einem in der Biskrabeule gefundenen Micrococcus, der bei Impfungen ebenfalls charakteristische Beulen erzeugt haben soll, der sich aber, was die Pathogenität für die Thiere betrifft, wesentlich von dem von Depéret und Boinet gefundenen unterscheidet. Weder die Untersuchungen von Depéret und Boinet, noch die von Ducloux und Heydenreich sind seither bestätigt worden und die Ursache der endemischen Beulen festzustellen, bleibt noch weiteren Forschungen überlassen.

Während die meisten Autoren die endemischen Beulen für eine Krankheit sui generis halten, und viele den Urheber zu finden suchten, erklärten andere, vor Allem Geber in seinen „Erfahrungen aus meiner Orientreise“, dass es sich bei der Aleppobeule nicht um eine besondere Krankheit handle, sondern dass man mit diesem Namen ganz verschiedene Hautaffectionen bezeichne, vor Allem lupöse und syphilitische Geschwüre. Die Ansicht, dass die endemische Beule auf Syphilis beruhe, ist schon lange fallen gelassen worden; mehr Boden hat noch die Ansicht, dass es sich bei ihr um Lupus handle. Der klinischen Erscheinung nach scheint die Affection mit Lupus wirklich grosse Aehnlichkeit zu haben, schreibt doch Polak, dass ein europäischer Arzt, der nichts von Salek wisse, in Persien darin immer Lupus sehen würde, und umgekehrt ein persischer Arzt in Europa

den Lupus für Salek halten würde. Allem Anschein nach bezeichnet man mit dem Namen endemische Beule verschiedene Hautleiden, aber eine specifische Beule scheint doch jedenfalls vorzukommen, was besonders Kaposi anlässlich der Vorstellung eines mit Aleppobeule behafteten Patienten hervorhob (Kaposi, Bouton d'Alep. Anzeiger der Gesellsch. der Wiener Aerzte. 1885).

Was nun die histologischen Veränderungen in der Haut betrifft, zu deren Kenntniss unsere Arbeit einen Beitrag liefern soll, so hat Flemming wohl als erster eine etwas ausführliche Beschreibung der pathologischen Veränderungen gegeben (On Delhi boils. Army med. reports. X. 319. Auszug Virchow. 1871). Ihm machte das Ganze den Eindruck einer „fibrösen Geschwulst". Er fand nehmlich bei mikroskopischer Untersuchung der Geschwulst, dass bei vollkommener Entwickelung derselben die normalen histologischen Elemente der Haut mit Ausnahme des fibrösen und elastischen Gewebes geschwunden sind und somit eine vielmaschige Höhle gebildet ist, deren einzelne Räume durch zellige Massen angefüllt sind. Flemming glaubte in diesen bräunlichen Zellen die Ursache der Delhibeule gefunden zu haben: er machte mit dem zelligen Geschwulstinhalt einer noch nicht in Eiter übergegangenen Delhibeule an sich selbst gelungene Impfversuche; alle Impfversuche mit in bereits zerfallenen Geschwülsten gebildeten Eiters fielen negativ aus. Bald darauf hat V. Carter in seinen Publicationen über den von ihm gefundenen Pilz die Histologie genauer beschrieben: „After close scrutiny with the microscope I conclude that the clou de Biskra is essentially a granulation tumour i. e. a tumefaction caused in chief part by the advent of pale, round cells ... and which, becoming densely crowded in the cutis, produce expansion of the connective tissue meshes, effacement of the papillae and the disappearance of the adjoining softer epidermis. Compression of the hair-sacs, with extrusion of the hairs and envelopment of the sweat-ducts, are noticed; and following the course of these ducts collections of similar cells are found, extending into the subcutaneous areolar tissue, and there accumulating around the sweat-glands themselves. Blood vessels are numerous and enlarged, especially in the corium; nerves and fasciculi of smooth muscular fibre are to be seen, often

also surrounded by the pale cells . . . which are variously termed lymph, granulation, migratory or embryonic etc. corpuscules. . . . The cell production is always well defined in its limits.“ In einer späteren Arbeit (Note on the Delhi boil. Med. chir. Transactions. 1877) fügt er noch hinzu: „I note that the hair follicles were widened, varicose, plugged with opaque matter, and accompanied by the spherical masses just named; the hair shafts are broken, clubbed, swollen, or shrunk, and of granular aspect; the sebaceous glands distended or withered, sometimes expanded into cysts, and their contents variously altered. The sweat-glands and ducts did not claim especial attention; no strictly abnormal elements were observed in these epidermal structures. The papillae of the cutis were, prior to obliteration, greatly enlarged, often dipping far dacon and sometimes branched at their free ends; they and the rest of the true skin were the seat of a dense cellular infiltration, whose characters did not seem peculiar. . . . Blood-vessels were plentiful.“

In ihrem Berichte an die indische Regierung geben Dr. Lewis und Dr. Cunningham nichts wesentlich Neues über die histologischen Veränderungen bei der Delhibeule. Wie sie zu dem Schlusse kommen, es handle sich um eine Art von Lupus, ist allerdings nicht zu verstehen. Viel eher könnte man an Lupus erinnert werden in der Arbeit von Riehl (Zur Anatomie und Aetiologie der Orientbeule. Vierteljahrschr. für Dermat. und Syphilogr. 1886. Auszug in Virch. 1886), indem es dort heisst (Virch.): „Das infiltrirende Gewebe bezeichnet Riehl als Granulationsgewebe, dessen kleine Rundzellen besonders regelmässig in den centralen Partien angeordnet waren; doch fanden sich hier auch bei Tinctionsbehandlung schwächer tingirbare, ovale Zellen, dicht an einander gedrängt, dann vielkernige Zellen und Riesenzellen, vielfach etwas peripherisch gelagert“.

Eine nur bei den endemischen Beulen vorkommende Veränderung oder eine charakteristische Combination von Veränderungen, so dass man aus dem mikroskopischen Präparate mit Bestimmtheit die Diagnose stellen könnte, ist bis jetzt noch nicht festgestellt worden.

Gehen wir nun zu den Ergebnissen unserer Untersuchung über,

Bei Betrachtung der Präparate mit blossem Auge zeigt sich die erkrankte Hautstelle stark verdickt gegenüber der umgebenden, fast normalen Haut, so dass sie sich über die Umgebung hervorwölbt. Während die normale Haut ein lockeres Gefüge hat, ist dieselbe an der erkrankten Stelle dicht und undurchsichtig. Diese grössere Dichtigkeit ist gegenüber dem tiefer liegenden Gewebe scharf begrenzt, während sie sich nach den Seiten hin nur allmählich verliert. Noch etwas tiefer liegend als die allgemeine, oben erwähnte Verdichtung, mit ihr aber im Zusammenhang, finden sich in dem übrigen, lockeren Gewebe einige kleine, scharf begrenzte, rundliche, knötchenförmige Verdichtungen.

Die mikroskopische Betrachtung der Präparate zeigt, dass die Beule aus dem Gesichte stammt, denn im subcutanen Gewebe finden sich quergestreifte Muskelfasern. Das Stratum corneum und das Stratum Malpighi ziehen ununterbrochen über die erkrankte Hautstelle hin; die Affection hat also das Geschwürstadium noch nicht erreicht, sie ist noch im Stadium der Knötchenbildung und erst im Entstehen begriffen; oder das Präparat stammt aus den Randpartien der Beule.

Sofort bei Betrachtung der Präparate fällt mit schwacher Vergrösserung eine diffuse Zellvermehrung auf im Corium (Taf. VII. Fig. 1 und 2), die gegen das Stratum subcutaneum ziemlich plötzlich aufhört. Im Stratum subcutaneum finden sich dagegen die schon bei makroskopischer Betrachtung sichtbaren, knötchenförmigen, durch Bindegewebszüge scharf begrenzten Zellanhäufungen. — Das Infiltrat beginnt an der stark erkrankten Stelle hart unter dem Stratum Malpighi; an einer kleinen Stelle scheint letzteres etwas aufgelockert und etwas infiltrirt zu sein. In den weniger erkrankten Randpartien geht die Infiltration nicht bis zum Stratum Malpighi, sondern lässt gegen die Keimschicht zu noch eine schmale freie Zone. — In einem Präparat mit Kernfärbung scheint das Corium fast bloss aus Zellen und Haaren mit ihren Wurzelscheiden zu bestehen. Bei einer Färbung mit Triacidlösung zeigen sich die Bindegewebs- und die elastischen Fasern aber noch erhalten. —

In dieser diffusen Zellanhäufung sehen wir aber deutlich Züge, wo die Zellen dichter beisammen liegen (Fig. 2). Diese Züge gehen im Grossen und Ganzen in der Richtung von der

Oberfläche gegen die tieferen Schichten der Haut, doch stehen sie unter einander in Verbindung durch schief verlaufende Züge, so dass ein ganzes Maschenwerk gebildet wird von in Folge der stärkeren Zellanhäufung stärker gefärbten Streifen.

Bei starker Vergrösserung (Fig. 3) zeigen sich diese Zellen als kleine runde Zellen mit grossem Kern und nur schmalem, nur hie und da bei diffuser Färbung sichtbarem Protoplasmasaum. Der Kern ist nicht immer schön rund, sondern oft ganz unregelmässig polygonal, zuweilen auch deutlich gelappt. Diese Eigenschaften kennzeichnen diese Zellen als Leukocyten.

Neben diesen Kernen sieht man aber noch zwei andere Arten von Kernen. Erstens findet man hin und wieder, nicht besonders zahlreich, stark gefärbte, spindelförmige Kerne von Bindegewebszellen. Zweitens sieht man an den Stellen, wo die Ansammlung der Leukocyten nicht gar so dicht ist, also zwischen den Zügen, schwach gefärbte, längliche Kerne mit abgerundeten Ecken, gekörntem Aussehen und 1—2 deutlichen Kernkörperchen, das sind Kerne der platten Bindegewebszellen, die wir ja auch in der normalen Haut, aber allerdings nur spärlich, finden. Hier sind sie in grosser Menge vorhanden, sie sind sehr stark vermehrt.

In einigen der oben geschilderten Züge mit starker Ansammlung von Leukocyten sieht man bei starker Vergrösserung ein Blutgefäss verlaufen, in anderen beobachtet man den Ausführungsgang einer Schweissdrüse; noch andere dieser Züge bestehen nicht aus den kleinen Wanderzellen, sondern aus schönen Epithelzellen mit deutlichem Kern. Diese Epithelzellen sind ganz gleich, wie die Zellen der äusseren Wurzelscheiden der Haare: es sind diese Züge wohl angeschnittene Wurzelscheiden, die Haare selbst sind nicht getroffen.

Die in den wenig veränderten Randpartien der Präparate ziemlich nahe an einander liegenden Haare mit ihren Haarbalgdrüsen sind in den erkrankten Partien nur noch sehr spärlich, weit auseinander, und von den Drüsen ist nur bei eifrigem Suchen darnach hie und da ein stark infiltrirtes Läppchen zu erkennen. Auch um die Haarscheiden herum finden wir die Infiltration stellenweise stärker, entgegen dem Befund von Riehl. Was die Veränderungen an den Haaren betrifft, so stimmen unsere Untersuchungen mit denen V. Carter's überein. Auch

wir fanden an den noch in dem erkrankten Gewebe zu findenden Haaren, dass sie theils schmaler, theils aber auch breiter sind, als die Haare im gesunden Gewebe. Zuweilen sind sie aufgefasert, immer aber haben sie ein gekörntes Aussehen. Die Wurzelscheiden sind zuweilen erweitert. An mehreren Stellen ist die innere und auch der grösste Theil der äusseren Wurzelscheide in eine glänzende Masse umgewandelt; sie sind wahrscheinlich verhornt, welche Möglichkeit ihnen ja gemäss ihrer Abstammung vom Stratum Malpighi innewohnt. Es entstehen so von dem bindegewebigen Haarbalg begrenzte Hohlräume, theils rundliche, theils längliche, je nachdem sie durchschnitten wurden, die mit glänzenden, scholligen Massen gefüllt sind. Indem die Wurzelscheiden verhornen, ist die Neubildung von Haaren nicht mehr möglich; so erklärt sich die Entstehung von haarlosen Narben. In den stark erkrankten Partien sind nur wenige und nur längs getroffene Gefässe sichtbar; in den weniger erkrankten zeigen sie sich auf dem Querschnitt erweitert und von einem Hof von Leukocyten umgeben.

Nun müssen wir noch die Knötchen im subcutanen Gewebe betrachten. Schon bei ziemlich oberflächlicher Betrachtung zeigt es sich, dass dies keine tuberculösen Knötchen sein können: die Zellen im Centrum sind noch so gut erhalten wie die am Rande, es hat keine Verkäsung Platz gegriffen trotz der doch schon erheblichen Grösse der Knötchen. Bei starker Vergrösserung findet man auch nichts, was für Tuberculose sprechen könnte: es sind keine epitheloiden und keine Riesenzellen zu finden, das ganze Knötchen besteht gleichmässig aus den kleinen Rundzellen. Es muss aber sofort auffallen, dass alle diese Knötchen in der Höhe der Schweissdrüsen liegen. Geht man nun von den fast gesunden Randpartien gegen die stark erkrankte Partie vor, so beobachtet man, dass die Anfangs sehr schönen Knäueldrüsen nach und nach immer mehr infiltrirt werden und dass nach und nach der histologische Bau der Drüse immer mehr verschwindet und an ihre Stelle eine gleichmässige, die Grenzen der Drüse innehaltende kleinzellige Infiltration tritt. Da, wo die Infiltration noch nicht sehr stark ist, erkennt man zuweilen bei starker Vergrösserung noch kreisförmig angeordnete Zellen mit ihren peripherisch stehenden Kernen. Die Knötchen

sind also entstanden durch Infiltration der Knäueldrüsen und zu Grunde richten derselben durch die Leukocyten.

Entsprechend dem histologischen Befunde lassen sich in unserer endemischen Beule auch keine Tuberkelbacillen nachweisen, es sind nur grössere und kleinere Kokken, weder in Ketten, noch in Haufen angeordnet, und kurze dicke Stäbchen zu sehen. — Aus diesem Bakterienbefund lässt sich natürlich kein weiterer Schluss ziehen als der, dass es sich hier nicht um Tuberculose handelt, wie schon der histologische Befund gezeigt hat.

Unser Befund stimmt also im Wesentlichen mit dem der früheren Autoren überein. Neu scheint uns der Nachweis, dass die platten Bindegewebszellen an der Zellvermehrung grossen Antheil haben, dass sie stark vermehrt sind. Riehl hat wahrscheinlich diese Zellen auch gesehen, wie wenigstens aus dem Referat in Virchow 1886 zu schliessen ist, wo es heisst: „...Doch fanden sich hier auch bei Tinctionsbehandlung schwächer tingirbare, ovale Zellen, dicht an einander gedrängt"...

In unserer Beule bestanden also die Hauptveränderungen in einer diffusen Zellvermehrung des Corium, die den Blutgefässen und den Ausführungsgängen der Drüsen entlang stärker ausgesprochen ist, in der Zerstörung der Haare und der Schweissdrüsen; an die Stelle der letzteren treten knötchenförmige Anhäufungen von Leukocyten im subcutanen Gewebe. Die Zellvermehrung im Corium besteht nicht nur in einer Ansammlung von Leukocyten, sondern die platten Bindegewebszellen sind sehr stark vermehrt und haben daran einen erheblichen Antheil.

Auf Grund der Untersuchung einer einzigen Beule sind natürlich keine grossen Schlüsse gestattet. Die Ueberzeugung, dass die endemischen Beulen eine Krankheit sui generis sei, die sich uns schon beim Studium der Literatur aufgezwungen, hat sich uns aus der Betrachtung der Photographien und der Untersuchung der histologischen Veränderungen, so wenig charakteristische Veränderungen wir auch gefunden, bestätigt.

Herrn Professor Eichhorst, meinem hochverehrten Lehrer, danke ich aufrichtig für die Anregung zu dieser Arbeit und für die gütige Ueberlassung der Präparate.

XIX.

Nachruf an Ernst Reimer.

Eine eigenthümliche Fügung des Schicksals bringt es mit sich, dass ich jedesmal am Schlusse einer längeren Reihe von Bänden dieses Archivs eines der Männer gedenken muss, welche in treuer Arbeit die geschäftliche Seite unserer Zeitschrift vertreten haben. In dem Leitartikel des 100. Bandes, im Anfange des Jahres 1885, musste ich die Klage erheben, dass Georg Reimer, der den Muth besessen hatte, in bedrängter Zeit mit zwei jungen und wenig bekannten Männern die Gründung dieses Archivs zu unternehmen, und der nicht müde geworden war, dafür Kosten und geistige Anstrengung in ungewöhnlicher Höhe zu tragen, den Tag nicht mehr erlebt hatte, wo das erste Hundert der Archivbände geschlossen in die Welt hinausgesandt werden konnte. Mir persönlich ging in ihm nicht bloss ein Verleger von grösster Zuverlässigkeit und Geschäftskenntniss verloren, sondern auch ein persönlicher Freund und ein wackerer Genosse. Obwohl wir in politischen Fragen nicht immer übereinstimmten, so hatten wir in communalen Fragen doch stets gleiche Ziele verfolgt und manches gute Werk für das Gedeihen unserer Stadt zu Stande gebracht.

Jetzt ist es sein Sohn Ernst, dessen Tod wir zu betrauern haben. Er hatte die Firma Georg Reimer unverändert fortgeführt, und mancher Leser hat es vielleicht nicht gemerkt, dass ein anderer Kopf dieselbe leitete. Leider war es ihm nicht beschieden, so lange, wie seine Vorfahren, der schönen und grossen Arbeit, die ihm überkommen, seine Kräfte zu widmen. Vor einem Jahre entschloss er sich aus Gesundheitsrücksichten, die von seinem Grossvater im Jahre 1819 gegründete Verlagsbuchhandlung, die in der Geschichte der deutschen Literatur einen so vornehmen Platz errungen hat, aufzugeben. Er übertrug sie und damit auch die Firma im letzten Januar durch Verkauf an Dr. Walther de Gruyter, der versprochen hat, sie in treuer

und pietätvoller Pflege derjenigen Bestrebungen, die hier allezeit heimisch und leitend gewesen sind, fortzuführen. Die Geschichte des deutschen Buchhandels hat wiederum ein Geschlecht zu verzeichnen, in dem sich das gleiche Streben vom Grossvater bis zum Enkel fortgepflanzt hat, und das trotzdem vom Schauplatz der Thätigkeit verschwinden musste, ohne das Erbe in der Familie erhalten zu können.

Ernst Heinrich Reimer wurde am 5. Juli 1833 in Berlin geboren. Sein Vater Georg Reimer bewohnte damals noch das alte, stolze Palais in der Wilhelmstrasse, welches später in den Besitz des Kronfideicommisses überging und seither der Sitz des Hausministeriums geworden ist. Die äussere Erscheinung desselben ist noch heut die alte. Der Sohn Ernst wandte sich frühzeitig der Handels-Marine zu; er war von 1850—1860 Seemann und hat längere Zeit als Capitän eines Handelsschiffes die ostasiatischen Küsten befahren. Als sein jüngerer Bruder Max, der als voraussichtlicher Nachfolger des Vaters in der Buchhandlung galt, im Jahre 1858 starb, verzichtete er, nicht ohne inneren Kampf, auf die seemännische Laufbahn und wandte sich dem Buchhandel zu. Er brachte dann seine Lehrzeit in Jena (bei Frommann 1860—1861), Bonn (bei Marcus 1861—1862) und Leipzig (bei Felix 1862—1863) zu. Dann trat er in die väterliche Buchhandlung, zuerst als Gehülfe (1863), dann als Procurist (1865) ein. 1876 wurde er Theilhaber und am 1. April 1884 Alleinbesitzer.

Schon 1863 hatte er sich mit Marie Huschke verheirathet. Aus dieser Ehe stammen drei Kinder.

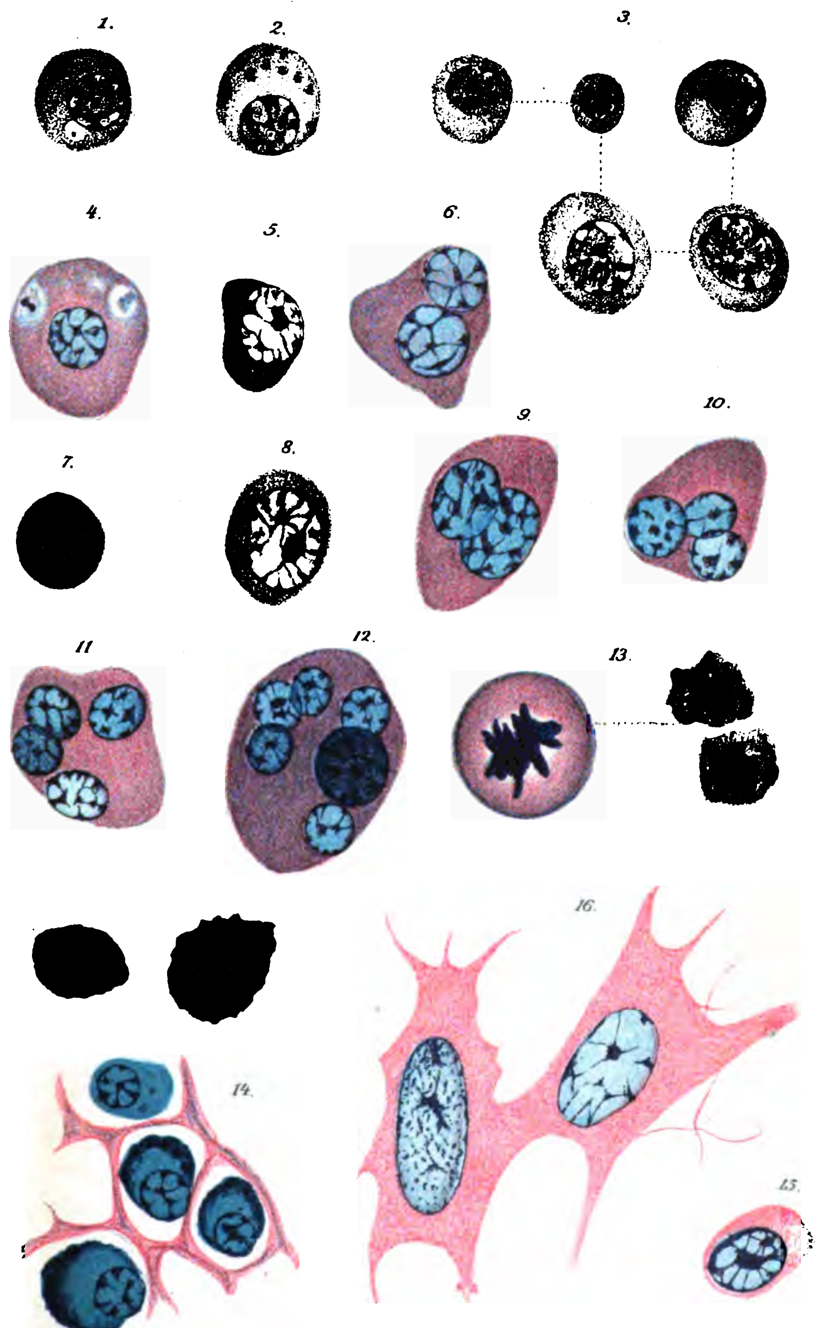
Am 31. December 1896 trat er die Buchhandlung an seinen Geschäftsnachfolger ab. Wie einst sein Vater, hat er die so gewonnene Musse nur ¾ Jahre überlebt. Am 19. October ist er in der Villa Frankenhäuser in Jena nach kurzer schwerer Krankheit entschlafen.

Wir alle, die wir mit ihm gearbeitet haben, werden ihm ein liebevolles und dankbares Angedenken bewahren. Wir wussten es, dass unser Archiv für ihn kein Speculationsobject war, sondern dass er die Ehre und den Ruhm, ein solches Organ in seinem Verlage zu haben und für dessen Ausstattung zu sorgen, wohl zu würdigen und dafür auch Lasten zu tragen

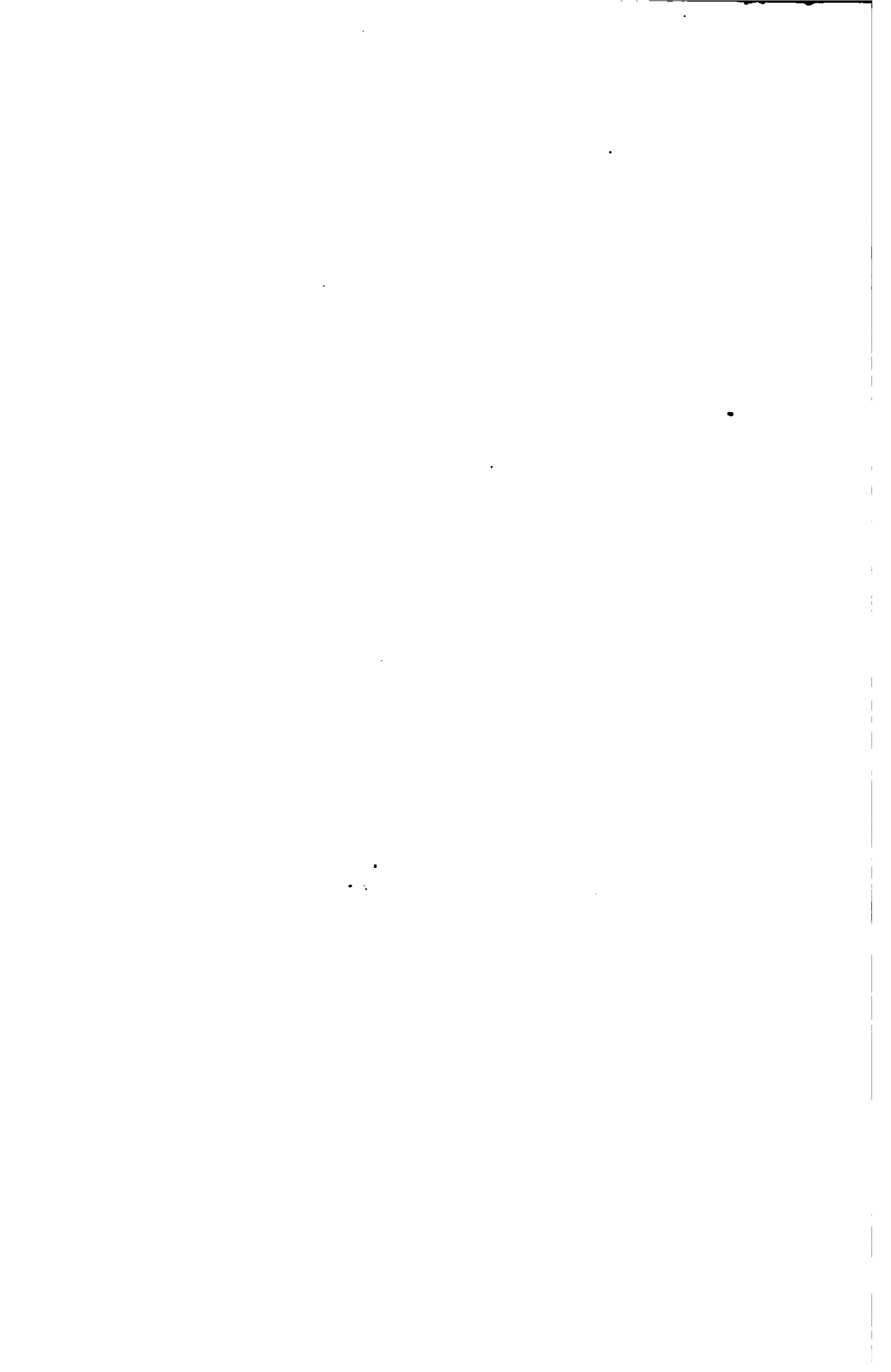
bereit war. Mancher, der die bekannten grünen Hefte in immer kürzerer Reihenfolge und in immer besserer Ausstattung erscheinen sah, stellte sich vor, dass das Alles sich gleichsam von selbst vollziehe und dass der Verleger nur die grosse Einnahme einzuziehen habe. Aber wie oft habe ich durch genaue Berechnungen mich überzeugen lassen müssen, dass der Ertrag mancher Bände minimal oder gar negativ war! und wie oft haben wir zusammen überlegt, wie der Ehrgeiz junger Forscher, von denen fast jeder ein illustrirtes, wenn möglich buntes Bild seiner Abhandlung angeschlossen sehen mochte, ohne Härten und ohne Ungerechtigkeit gemässigt werden könne! Unsere Aufrufe zur Kürzung weitläuftiger Texte und zur Reduction der Tafeln erschienen manchem Verfasser als Eingriffe in sein Recht und als eine Verkürzung wohlerworbener Ansprüche! Jetzt, wo der Träger so vieler unbefriedigter Wünsche dahin geschieden ist, will ich es aussprechen, dass er als Verleger häufig bis an die Grenzen der Möglichkeit ging und dass er im Interesse der Sache Opfer gebracht hat, die über seine Verpflichtung weit hinausgingen. Möge es dem deutschen Buchhandel niemals an so einsichtigen und verständigen Vertretern fehlen! Ehre seinem Andenken!

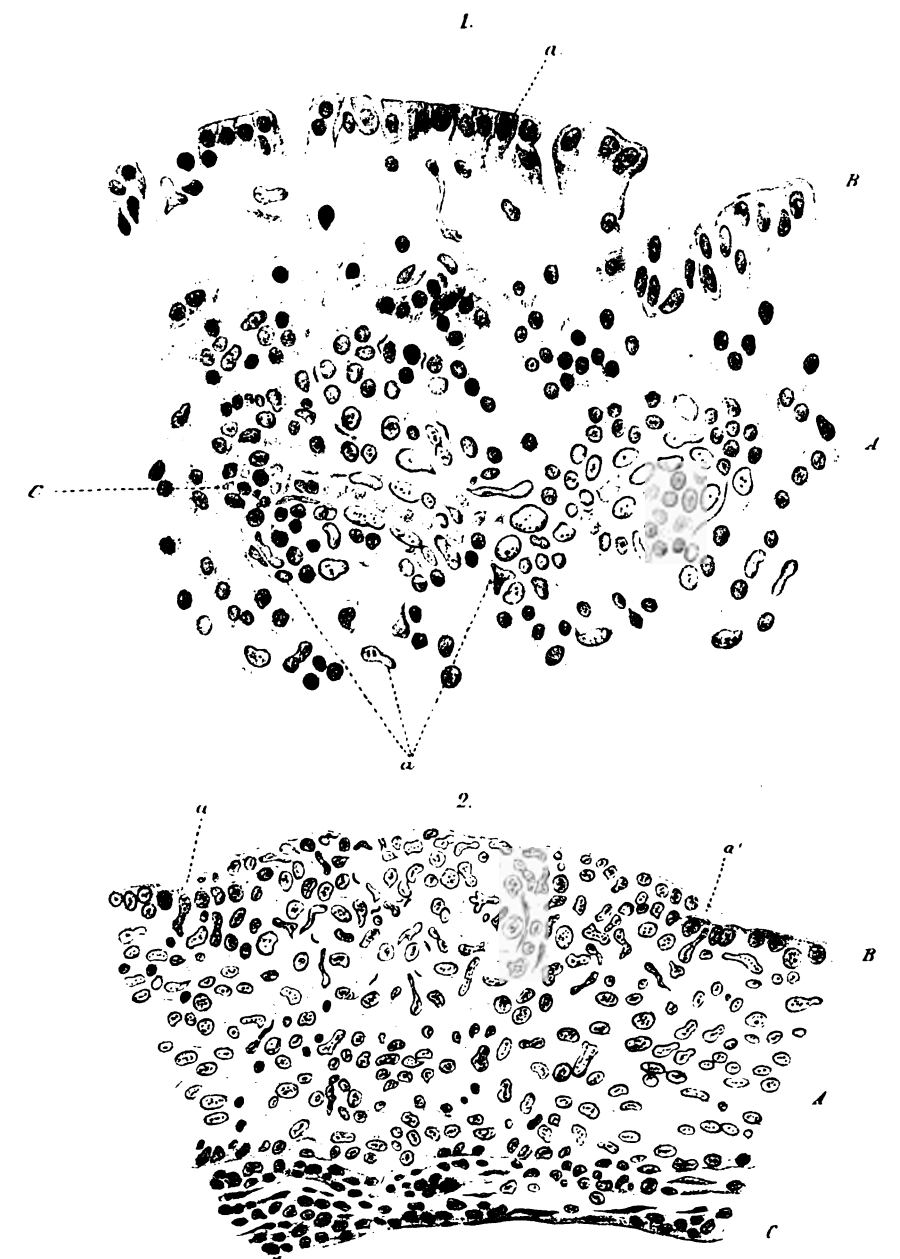
Berlin, 30. October 1897.

Rudolf Virchow.

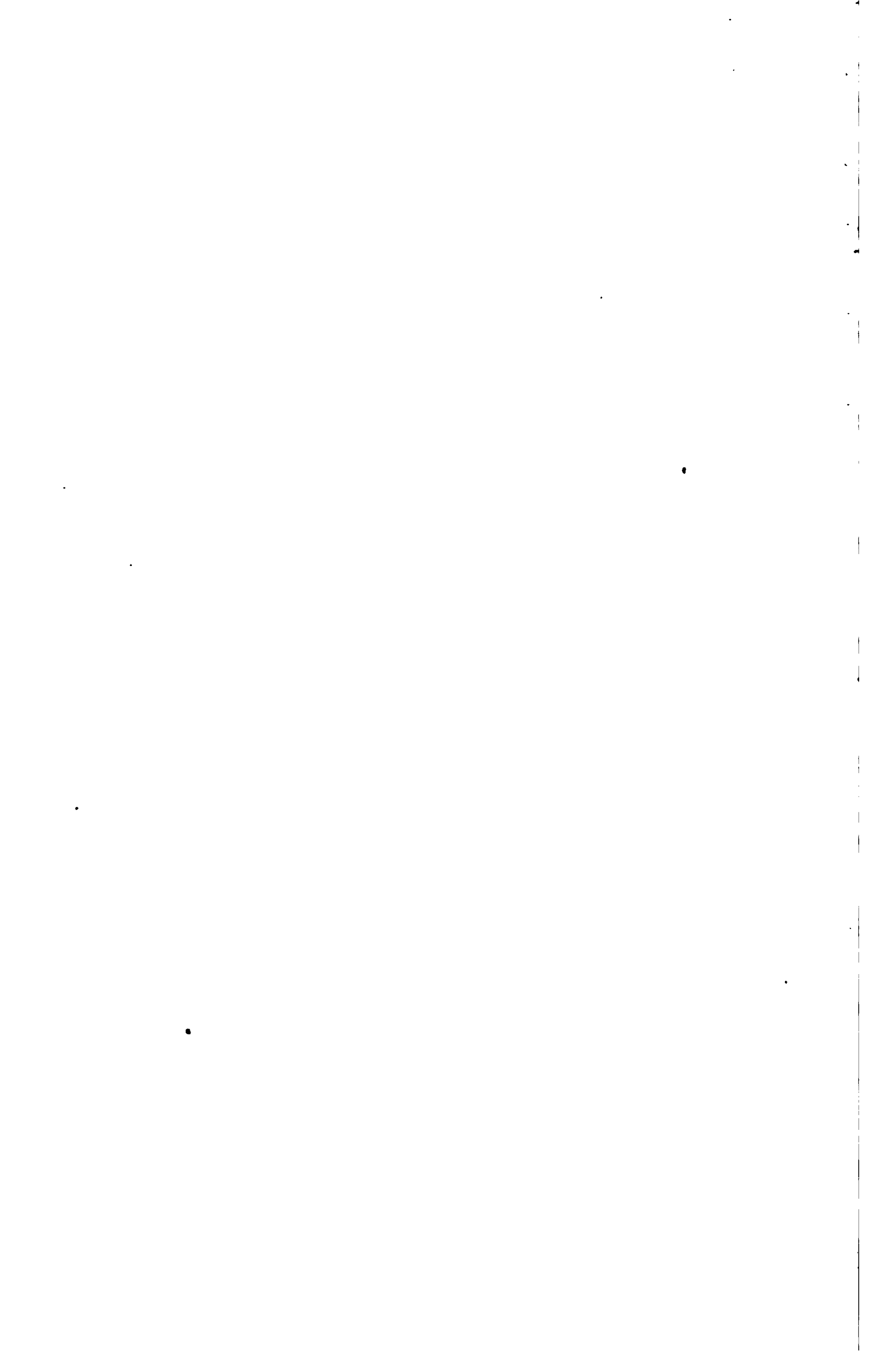

1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.
11
12.
13.
14.
15.
16.






1.
a
B
A
C
a
2.
a
a'
B
A
C





Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 150. (Vierzehnte Folge Bd. X.) Hft. 3.

XX.

Beiträge zur Entzündung.

Von Prof. Dr. Ribbert in Zürich.

1. Ueber die mehrkernigen Leukocyten und über die Lymphocyten.

Die mehrkernigen Leukocyten und die Lymphocyten sind die wichtigsten farblosen Zellen des Blutes. Die neben ihnen noch vorkommenden spielen nur eine geringe Rolle. Die Unterschiede der beiden Gebilde sind so bekannt, dass hier ein kurzer Hinweis genügt. Die Leukocyten zeichnen sich durch ein, neutrophile Granula enthaltendes Protoplasma und durch einen polymorphen, meist in zwei oder drei Theile zerlegten Kern aus, die Lymphocyten besitzen einen relativ grossen, chromatinreichen, runden Kern und ein granulafreies Protoplasma, dessen Menge etwas wechselt.

Ueber die zwischen den beiden Zellen vorhandenen Beziehungen gehen die Meinungen auseinander. Wenn man mehr Werth legte auf die zwischen beiden bestehenden Verschiedenheiten, so hat man sie für völlig differente Zellformen erklärt. Wenn man aber andererseits die Uebereinstimmung in's Auge fasste, die darin gegeben ist, dass beide Zellen rund und beweglich sind, dass sie im Blute neben einander vorkommen und auch unter pathologischen Verhältnissen gemeinsam

angetroffen werden, so kam man zu dem Schluss, dass sie enge zusammengehörten.

Fragen wir nun, wie man sich den Zusammenhang denkt, so interessirt uns hier zunächst nur der erwachsene Organismus. Ob und in welcher Weise die beiden Zellformen etwa entwickelungsgeschichtlich mit einander in Beziehung stehen, soll unten nur kurz gestreift werden.

Man basirt die Annahme einer nahen Verwandtschaft nicht etwa darauf, dass die Zellen aus einem gemeinsamen Muttergebilde abstammten, dessen Abkömmlinge je nach Umständen bald die eine, bald die andere Form annehmen. In diesem Falle wäre der Zusammenhang nur ein indirecter.

Man nimmt vielmehr an, dass die eine Form in die andere überzugehen vermag. Da man nun aber nicht wohl mehrkernige Elemente durch Verschmelzung der Kerne zu einkernigen werden lassen kann, so leitet man umgekehrt jene aus diesen ab, indem man eine Zerschnürung des Kerns eintreten lässt.

Für die Zusammengehörigkeit der beiden Zellformen ist neben anderen weniger wichtigen Momenten in erster Linie das Vorkommen von Uebergangsformen angeführt worden, d. h. entweder Gebilden mit granulirtem Protoplasma, aber einfachem Kern, oder solchen mit granulafreiem Zellleib, aber mehrfachem Kern. Indessen abgesehen davon, dass solche Zwischendinge nur relativ selten sind, so dass sie nur mit Mühe nachgewiesen werden können, ist es überhaupt misslich mit ihnen zu rechnen. Gesehen hat ja noch Niemand, wie die einkernige Zelle sich durch die Uebergangsformen hindurch in die mehrkernige umwandelte. So lange das aber nicht der Fall ist, steht natürlich die Ueberzeugung von der Beweiskraft der fraglichen Gebilde im Belieben des Einzelnen, zumal wenn, wie es hier der Fall ist, die angenommenen Zwischenformen auch eine andere Deutung zulassen.

Die beiden Zellformen spielen nun vor Allem bei der Entzündung eine grosse Rolle. Es ist eine bekannte Thatsache, dass an der Emigration bei acuter Entzündung nur die mehrkernigen Leukocyten betheiligt sind, während die Lymphocyten erst in den späteren Stadien chronischer Prozesse hervortreten. Dieser Unterschied ist, wie ich an mehreren Stellen hervorge-

hoben habe[1]), so auffallend, dass er allein hinreicht, um ernste Zweifel an der Zusammengehörigkeit der Zellen zu erwecken. Unter den emigrirten mehrkernigen Formen findet man keine Lymphocyten, vorausgesetzt, dass sie nicht schon, wie in den Lymphdrüsen und sonstigen lymphatischen Apparaten, im Gewebe vorhanden waren und andererseits vermisst man in den typischen Bezirken kleinzelliger, rundkerniger Infiltration der späteren Stadien die mehrkernigen Zellen und wenn etwa einzelne zugegen sind, so lässt sich ihr Vorhandensein sehr wohl aus einer fortgesetzten Emigration erklären.

Aus diesen Beobachtungen ergeben sich jedenfalls keinerlei Anhaltspunkte für den genetischen Zusammenhang beider Zellformen, insbesondere habe ich niemals etwas gesehen, was im Bereich der kleinzelligen Infiltration auf einen Uebergang der Lymphocyten in Leukocyten hindeutete.

Nun können freilich die Anhänger einer genetischen Verwandtschaft der beiden Zellarten hervorheben, dass die Metamorphose, auch wenn sie im Bereich der Entzündung nicht vorkomme, deshalb doch nicht überhaupt ausgeschlossen sei. Sie könnte ja doch im Blut oder vor Allem in den lymphatischen Apparaten vor sich gehen. Ich komme darauf weiter unten zurück und will zunächst das Verhalten der Lymphocyten bei der Entzündung noch etwas genauer besprechen.

Diese Zellen zeigen bekanntlich eine ausgesprochene Neigung zu gruppenweiser Zusammenlagerung, so dass man von Heerden rundzelliger Infiltration redet. Die Erscheinung wurde auf ihre etwaige Bedeutung bisher noch nicht ausreichend geprüft. Ich bin der Meinung, dass wir es hier mit einer wohl charakterisirten Anordnung zu thun haben, dass die Heerde Analoga der Lymphknötchen darstellen. Auf die grosse Aehnlichkeit mit solchen habe ich schon früher hingewiesen und vorgeschlagen, man solle von einem „lymphadenoiden Granulationsgewebe" reden[2]).

Für den jetzt schärfer zu betonenden lymphatischen Charak-

[1]) Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Zieglers Beiträge. Bd. VI. — Centralbl. für patholog. Anat. Bd. I. S. 671. — Lehrbuch der patholog. Histologie.

[2]) Centralbl. für patholog. Anat. Bd. I. S. 671.

ter jener lymphocytenreichen Bezirke spricht einmal die hervorgehobene gruppenweise Lagerung. Je länger die Entzündung bestand, desto mehr tritt im Allgemeinen dieser Umstand hervor, theils weil die Heerde sich mittlerweile besser entwickelten, theils weil das übrige Gewebe wieder zellärmer geworden ist und so die zellreichen Theile deutlicher hervortreten lässt. Diese zeigen nicht selten insofern eine ganz bestimmte Localisation, als sie sich an grössere Gefässe anschliessen, sich ihnen seitlich oder auch ringsum anlegen.

Zweitens lässt sich der feinere Bau der Heerdchen für ihre lymphoide Natur verwerthen. Es handelt sich nehmlich nicht um eine Anhäufung von Lymphocyten in beliebigen Spalten des Bindegewebes, sondern die Grundlage bildet ein feinfädiges Reticulum, zu welchem wie in Lymphdrüsen grössere Zellen gehören, auf deren Bedeutung ich hier nicht weiter eingehe.

Die Begrenzung der Heerdchen ist gewöhnlich nicht besonders scharf. Man könnte daraus einen Einwand gegen meine Auffassung ableiten, allein das gleiche Verhalten bieten auch andere unzweifelhafte lymphoide Knötchen dar.

Wenn ich nehmlich so eben sagte, dass die Heerde zelliger Infiltration Analoga lymphatischer Apparate seien, so hatte ich weniger die eigentlichen folliculären Apparate im Auge, die als gut umschriebene Gebilde vor Allem die Schleimhäute auszeichnen, sondern die nicht so prägnant gebauten lymphoiden Knötchen, die im Innern der Organe schon in der Norm vorkommen und besonders von Arnold[1]) für die Lunge eingehend beschrieben wurden. Diese in die Umgebung der Bronchen und Gefässe eingelagerten Heerde zeigen meist eben so wenig eine scharfe Abgrenzung gegen das umgebende Bindegewebe wie jene Bezirke entzündlich zelliger Infiltration.

Wie in der Lunge kommen auch in den anderen Organen schon unter normalen Verhältnissen lymphoide Knötchen vor. Von Arnold wurde ihre Gegenwart für die Leber hervorgehoben. Aber sie sind nirgendwo so deutlich und leicht nachweisbar wie in der Lunge. Dagegen treten sie bei Entzündungen bald klar

[1]) Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig, Vogel, 1885, und dieses Archiv. Bd. 80.

hervor. Sie vergrössern sich eben unter diesen Bedingungen ebenso wie die Lymphdrüsen und wie die wohl entwickelten Gebilde in der Lunge.

Ich führe als Beispiel die Haut an. Wenn man sie im normalen Zustande sorgfältig untersucht, so kann man in der Umgebung grösserer Gefässe streckenweise kleine und deshalb nur wenig hervortretende Bezirke lymphoider Substanz nachweisen, die oft nur durch etwas reticuläres, mit vereinzelten Lymphocyten versehenes Gewebe angedeutet sind. Diese Stellen sind es, welche bei Entzündungen zu lymphoiden Heerdchen anschwellen. Betrachtet man z. B. die Haut nach Ablauf eines Erysipels (s. mein Lehrb. der patholog. Histol. Fig. 65), so kann man im Unterhautzellgewebe rundliche und unregelmässig gestaltete, auch wohl streifen- und zugförmig angeordnete Bezirke verschiedener Grösse finden, die bald scharf, bald weniger gut begrenzt sind und die Struktur lymphatischen Gewebes haben.

Diese Knötchen werden auch ohne intensive Entzündung deutlich, wenn bei Tätowirungen Farbstoffkörnchen in die Cutis gelangen. Man findet sie dann stets in besonders enger Beziehung zu der lymphatischen Substanz, die gleichzeitig relativ beträchtlich vermehrt erscheint (s. die Abbild. 15 und 16 meines Lehrbuches).

Wie in Lunge und Haut finden sich die Lymphknötchen auch bei Entzündungen der Niere, Leber und Arterienwand, von denen weiter unten noch die Rede sein soll.

Es mag hier ferner angeführt sein, dass auch in manchen Geschwülsten dieselben Gebilde gefunden werden, z. B. in den Nasenpolypen, in denen sie gern um die grossen Gefässstämme angeordnet sind. Man darf diese Lagerungsweise aber nicht etwa daraus ableiten wollen, dass die Lymphocyten aus diesen Gefässen ausgetreten seien, denn es handelt sich um Arterien oder Venen, aus denen Emigration nicht stattfindet. Die Localisation hat ihren Grund darin, dass mit den grossen Gefässen auch die abführenden Lymphbahnen verlaufen und dass ja in diese, wie in der Lunge u. s. w., die Lymphknötchen eingeschaltet sind. Die gleiche Betrachtung gilt auch für die Anordnung der lymphatischen Heerde in normalen Geweben, in denen sie ebenfalls vorwiegend perivasculär liegen.

Die sogenannte kleinzellige Infiltration hat also meiner Meinung nach die Bedeutung eines lymphatischen Gewebes. Sie bildet sich hauptsächlich heraus durch Grössenzunahme in der Norm bereits vorhandener, oft nur sehr wenig entwickelter Heerdchen lymphoider Substanz. Doch möchte ich damit nicht ausschliessen, dass nicht auch in völlig neugebildeter Bindesubstanz die Gebilde entstehen könnten.

Das die Entwickelung der Knötchen auslösende Agens ist selbstverständlich in erster Linie dieselbe Schädlichkeit, welche auch die Entzündung veranlasste und mit dem Lymphstrom im Gewebe sich ausbreitend an die lymphatischen Bezirke herangelangte.

Zum Vergleich lassen sich hier wieder die Lymphknötchen der Lunge heranziehen. Arnold hat eingehend besprochen, wie gerade in ihnen die eingeathmete Kohle sich festsetzt. So betrachte ich auch die Heerde „zelliger Infiltration“ als diejenigen Stellen, an denen die entzündungserregenden Schädlichkeiten mehr oder weniger festgehalten werden.

Doch bedarf diese Auffassung noch einer besonderen Erläuterung. Wenn die lymphatischen Knötchen als Retentionsstellen für im Lymphstrom befindliche Substanzen angesehen werden, so möchte ich betonen, dass nicht eigentlich die mit Lymphocyten durchsetzten Theile hierbei die grösste Rolle spielen. Schon Arnold hob hervor, dass man in der Substanz der Lymphknötchen zuerst keinen Staub findet, dass vielmehr seine Ablagerungsstätte den lichten Räumen des Heerdchens entspricht, dass er freilich später auch dort nicht vermisst wird. Es verhält sich das ähnlich, wie in den Lymphdrüsen, in denen (s. Fig. 25 meines Lehrbuches) Pigment zuerst nur in den Endothelien der Lymphbahnen auftritt und erst bei hochgradiger Ablagerung auch in die folliculären Abschnitte gelangt. Auch bei den Tätowirungen sehe ich die Pigmentkörnchen zunächst nicht an die Lymphocyten, sondern an grössere Elemente gebunden, die ich als Endothelien oder auch als gewöhnliche Bindegewebszellen anspreche. Das dicht mit Lymphocyten durchsetzte reticuläre Gewebe ist also bei mässig hochgradigen Erkrankungen nirgendwo als das eigentlich wirksame Filter anzusehen, sondern kommt erst bei intensiven Veränderungen neben

dem System der die Lymphknötchen umspinnenden Lymphbahnen in Betracht.

Es bleibt nunmehr noch die Frage zu erörtern, woher denn die Lymphocyten stammen, welche die Lymphknötchen zusammensetzen. Es giebt hier drei Möglichkeiten. Entweder sind sie aus den Blutgefässen ausgewandert oder sie sind aus den Lymphbahnen und Saftspalten gekommen oder an Ort und Stelle durch Vermehrung der in der Norm vorhandenen Lymphocyten gebildet.

Meines Erachtens muss die dritte Möglichkeit in erster Linie berücksichtigt werden. Bei Entzündungen der Lymphdrüsen wird ja die Vergrösserung der Follikel vorwiegend oder allein auf eine Vermehrung ihrer Zellen bezogen werden müssen. Ebenso wird diese Deutung auf die normalen, kleinen, lymphatischen Apparate der Lunge und anderer Organe Anwendung finden. Wenn nun aber die vorgetragene Auffassung richtig ist, dass die entzündlichen Zellheerde Analoga der Lymphknötchen sind und meist aus kleinen lymphoiden Bezirken hervorgehen, die in der Norm nur wenig hervortreten, so darf die Zunahme der Lymphocyten auf ihre eigene Wucherung bezogen werden.

Dabei lässt sich allerdings nicht ganz in Abrede stellen, dass auch mit dem Lymphstrom neue Zellen zugeführt werden könnten. Aber genügende Anhaltspunkte dafür giebt es nicht. Immerhin kommen ja einzelne Lymphocyten zerstreut in den Saftspalten vor, doch lässt sich natürlich nicht entscheiden, ob sie auf dem Wege zu den Lymphknötchen begriffen sind, oder etwa in umgekehrter Richtung sich bewegen.

Was nun die dritte Möglichkeit angeht, dass nehmlich die Lymphocyten auch aus den Blutgefässen stammen könnten, so habe ich mich früher[1]) besonders deshalb dagegen ausgesprochen, weil es mir unerklärlich erschien, dass sie nicht schon von vornherein an der Emigration theilnehmen und erst so viel später als die Leukocyten austreten sollten. Baumgarten[2]) hat versucht, diese Differenz aus einer wechselnden Alteration der Gefässwände zu beziehen, die im Anfang stärker ist und

[1]) Centralbl. für patholog. Anat. Bd. I. S. 671.

[2]) Ebendaselbst. S. 764.

deshalb den grösseren Leukocyten leichter den Durchtritt gestatte. Aber dann sollten doch die kleineren Lymphocyten auch zugleich austreten können, während sie doch thatsächlich erst später beobachtet werden und zwar, wie Baumgarten meint, deshalb, weil die geringere Alteration jetzt nur noch ihnen die Möglichkeit der Emigration gewähre. Er ist demgemäss der Meinung, dass alle im Gewebe befindlichen Lymphocyten ausgewandert seien. Ich gehe auf diese Streitfrage in Ermangelung neuer Beobachtungen hier nicht weiter ein und gebe gern zu, dass Manches für Baumgarten's Ansicht spricht. Aber gegen die Anschauung, dass alle in den rundzelligen Heerden vorhandenen Lymphocyten ausgewandert sein sollten, muss ich mich bestimmt aussprechen. Es wäre sonst nicht einzusehen, weshalb man nicht jede entzündliche Vergrösserung unzweifelhafter lymphatischer Heerdchen aus einer Zuwanderung emigrirter Lymphocyten beziehen sollte.

Ich halte deshalb daran fest, dass die deutlichen Bezirke lymphatischen Gewebes sich zum Mindesten vorwiegend durch eigenes Wachsthum vergrössern. Nur in dem Punkte bin ich mittlerweile anderer Meinung geworden, dass ich die Lymphocyten nicht mehr von Endothelien ableite, sondern sie als eine völlig selbständige Zellart auffasse, deren einzelne Elemente nur in der Zell- und Kerngrösse Verschiedenheiten zeigen. Ich habe diese Aenderung meines Standpunktes bereits an anderer Stelle hervorgehoben[1]).

Nach diesen Auseinandersetzungen über die Bedeutung der aus einem Reticulum und Lymphocyten gebildeten Heerde, komme ich nun auf die oben verlassene Frage zurück, ob die mehrkernigen Leukocyten und die Lymphocyten, die im Bereich der Entzündung so scharf getrennt auftreten, doch etwa genetisch zusammenhängen könnten. Hier beruft man sich nun vor Allem auf die Lymphdrüsen, die ja unzweifelhaft die Bildungsstätte der Lymphocyten sind, in denen nun aber auch die mehrkernigen Leukocyten aus jenen durch Umwandlung hervorgehen sollen. Da möchte ich nun zunächst betonen, wie wenig wahrscheinlich diese Annahme insofern ist,

[1]) Das pathologische Wachsthum. Bonn 1896.

als man sich schwer vorstellen kann, weshalb denn ein Theil der Lymphocyten jene Metamorphose sollte erleiden können, während der andere unverändert bliebe. Ist es wirklich so naheliegend, dass die Neubildung einer Zellart zwei völlig verschiedene Endformen liefere? Ich meine, diese Ueberlegung erbringe, wenn auch natürlich keinen Beweis, so doch ein wichtiges Argument gegen die angenommene genetische Zusammengehörigkeit.

Was kann nun aber für diese an Thatsachen angeführt werden. So weit ich sehe, gar nichts Anderes, als dass man Formen findet, die man als Uebergänge ansehen zu dürfen glaubt, vor Allem mehrkernige Elemente, die im Uebrigen nicht die Beschaffenheit der Leukocyten, also kein mit neutrophilen Granulis versehenes Protoplasma haben. Aber wie spärlich sind erstens solche Formen. Man muss sie in normalen Drüsen mühsam suchen und vermisst sie sogar meistens. Ich frage hier, ob Jemand, der ohne Voreingenommenheit eine normale Lymphdrüse untersucht, jemals auf den Gedanken kommen würde, dass in ihr mehrkernige Leukocyten gebildet würden?

Wie sind aber denn die wenn auch noch so spärlichen „Uebergangsformen“ zu deuten? Darauf antworte ich, dass nicht jede mehrkernige Rundzelle deshalb nun gleich ein Leukocyt sein muss. Es kann sich doch eben so gut um einen Lymphocyten mit zerbröckeltem Kern handeln. Ich habe bei acuten Entzündungen gelegentlich gesehen, dass zahlreiche Lymphocytenkerne in Stückchen zerfielen, so dass ein Follikel in seiner Peripherie gekörnt aussah. Und wenn man das körnerfreie Protoplasma solcher fraglichen Gebilde heranzieht, so lässt es sich doch unmöglich im Sinne der Zwischenformen verwerthen. Der einzig berechtigte objective Schluss ist doch der, dass die Zelle, eben weil sie ein homogenes Protoplasma hat, kein Leukocyt ist. Zellen aber, welche einen allmählichen Uebergang des körnerfreien Zellleibes in den granulirten der Leukocyten erkennen liessen, kommen nicht vor.

Man bedenke doch auch noch eins. Die Lymphocyten gehen aus grösseren, protoplasmareichen Rundzellen der Keimcentren hervor. Gegen den Rand der Follikel werden sie immer kleiner. Aus solchen protoplasmaarmen Elementen und zwar

nur aus einem Theil von ihnen, sollen nun Leukocyten werden. Das setzte aber dreierlei Veränderungen voraus. Erstens müsste die Reduction des Protoplasmas wieder umgekehrt einer beträchtlichen Zunahme weichen, zweitens müsste der Kern fragmentirt und drittens der Zellleib durch Bildung zahlreicher neutrophiler Granula sehr wesentlich umgestaltet werden. Für Alles das kann nichts Anderes angeführt werden, als die Gegenwart einiger spärlicher, meist völlig fehlender „Uebergangsformen". Auch Benda (s. u.) kann nichts mehr sagen als: „In der That habe ich in der Peripherie der Keimlager schnürkernige Lymphocyten vorgefunden, die ich als solche Uebergangsbilder ansehe". Das reicht aber doch höchstens zu einer Vermuthung, nicht entfernt zu einem Beweise aus.

Nun hat man aber wohl daran gedacht, dass bei acuter Entzündung der Lymphdrüsen der Uebergang deutlicher zu sehen sein müsste. Indessen habe ich schon in meinem Aufsatz über die Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen angeführt, dass auch dabei nichts im Sinne einer Zusammengehörigkeit der beiden Zellen Verwerthbares beobachtet wird. Da aber meine Mittheilungen nicht beachtet worden sind, muss ich auf sie in Verbindung mit fortgesetzten Untersuchungen zurückkommen.

Wenn wir die Entzündungen eines beliebigen Bindegewebes mit denen der Lymphdrüsen vergleichen, so liegt nicht der geringste Grund vor zu der Annahme, dass sie hier anders als dort verlaufen sollten. Die Lymphdrüsen haben viele Gefässe, folglich bieten sie dieselbe ausreichende Gelegenheit zur Emigration wie ein anderes Gewebe. Es liegt also gar keine Veranlassung vor, die Leukocyten aus Lymphocyten hervorgehen zu lassen. Aber selbstverständlich könnte ein solcher Uebergang, falls er überhaupt vorkäme, doch betheiligt sein. Lassen aber die histologischen Befunde eine solche Auffassung zu?

Wenn man eine durch Staphylokokken (nach meinem damaligen Verfahren) oder durch parenchymatöse Injection verdünnter Lugol'scher Lösung (nach meinem jetzigen Verfahren) entzündete Lymphdrüse untersuchen will, so muss man die beiden fraglichen Zellarten durch Färbung scharf differenziren, um dadurch auch etwaige Uebergänge leicht auffinden zu

können. Die Färbung der Kerne reicht dabei freilich meines Erachtens schon aus, allein man kann das Resultat eindringlicher machen, wenn man eine Darstellung der Granula herbeiführt. Da nun durch alle Härtungen, bei denen schliesslich Alkohol in Anwendung kommt, die Färbung unsicher wird, da die Granula ganz oder theilweise verschwinden, so brachte ich folgende Verfahren in Anwendung. Die Drüse wurde in frischem Zustande oder nach Härtung in Formalin mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Die Färbung geschah dann in Ehrlich's neutraler Farblösung, die ich zu gleicher Verwendung auch früher schon empfohlen habe[1]). In ihr verweilten die Präparate $\frac{1}{2}$—1 Minute, um dann in Wasser so lange abgespült zu werden, bis keine grösseren Farbwolken sich mehr ablösen. Dann wurden die frischen Schnitte in Wasser, die formalingehärteten in Glycerin untersucht. Die Verhältnisse stellten sich nun folgendermaassen dar.

Schon bei schwacher Vergrösserung sind die Leukocyten durch ihren intensiv röthlichen Farbenton einzeln deutlich zu erkennen, sie heben sich aus dem grünlichen Grundton auf's schärfste ab. Am reichlichsten finden sie sich in den durch Jod entzündeten Objecten in den centralen Abschnitten, während sie in der Peripherie spärlicher sind, hier aber fast nur in den Lymphbahnen liegen, während die grünlichen Follikel frei von ihnen sind. Das genauere Studium bei starker Vergrösserung ergiebt, dass die rothe Farbe der Leukocyten durch die starke Tinction der Granula bedingt ist, durch welche sich jede einzelne Zelle auf's klarste abhebt. Niemals sieht man Uebergangsformen zwischen den beiden Zellarten. Räumlich sind sie freilich nicht immer scharf geschieden. Im Allgemeinen liegen die Leukocyten allerdings in den Lymphbahnen, oft dicht gehäuft, aber auch in der Peripherie der Follikel und der Follicularstränge trifft man einzelne an. Aber auch hier besteht nicht die geringste Veranlassung, sie aus Lymphocyten abzuleiten. Denn abgesehen davon, dass manche offenbar in Capillaren liegen, sind die anderen so gut nach jeder

[1]) Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn, Cohen, 1887. S. 77—78.

Richtung charakterisirt, dass man nirgendwo veranlasst wird, an Uebergangsformen zu denken. Es wäre durchaus künstlich, wenn man hier eine Beziehung beider Zellarten construiren wollte.

Dieser Befund spricht natürlich auch gegen den Zusammenhang beider Zellen überhaupt. Denn wenn die Leukocyten innerhalb lymphatischer Apparate aus Lymphocyten hervorgingen, warum sollte dieser Uebergang nun in einer entzündeten Lymphdrüse nicht besonders gut zu beobachten sein?

Es bleibt endlich noch ein Punkt zu besprechen übrig. Benda[1]) beruft sich bei seiner Vertheidigung der Zusammengehörigkeit der beiden Zellformen auf die bekannten Untersuchungen Stöhr's über die Durchwanderung von Rundzellen durch das Epithel der Tonsillen und anderer Schleimhautstellen, an denen Lymphknötchen subepithelial angeordnet sind. Stöhr selbst hat zwischen Leukocyten und Lymphocyten nicht scharf unterschieden, er bezeichnet die Elemente in einer seiner ersten Arbeiten[2]) als lymphoide Zellen, während er später[3]) fast nur von Leukocyten redet.

Die meiner Meinung nach richtigere Bezeichnung ist die erstere. Denn es handelt sich ja in der Hauptsache, wie es ja Stöhr[3]) in seinen Beschreibungen und Abbildungen sehr klar dargestellt hat (z. B. dieses Archiv. Bd. 97. Taf. X), um Lymphocyten. Aber er giebt freilich an, dass auch andere Formen vorkommen, die durchaus dem Verhalten der mehrkernigen Leukocyten, wenigstens was den Kern angeht, entsprechen und er zweifelt nicht daran, dass diese aus jenen durch einen Kerntheilungsprozess hervorgehen.

Aber hierin kann ich ihm nicht folgen. Das gemeinsame Vorhandensein beider durch verschiedene Kerne charakterisirter Zellen kann nicht als beweisend angesehen werden und das um so weniger, als meist eine deutliche räumliche Trennung der beiden Gebilde nachweisbar ist. Auch aus Stöhr's Abbil-

[1]) Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin 20. März 1896.

[2]) Zur Physiologie der Tonsillen. Biolog. Centralbl. II. No. 12.

[3]) z. B. dieses Archiv Bd. 97 und in seiner neuesten Mittheilung über die Entwickelung der Darmlymphknötchen. Verhandl. der anat. Gesellsch. in Gent.

dungen geht das hervor. So sind auf Tafel 9 der eben genannten Abhandlung in den Figuren nur mehrkernige Formen gezeichnet, in denen der Tafel 10 nur einkernige. Das letztere Verhalten ist aber, wie ich mich wiederholt überzeugt habe, das allein Charakteristische. Die mehrkernigen Formen können ganz fehlen. Ich habe in Tonsillen normaler Kaninchen stets nur Lymphocyten gesehen. Wenn man aber, wie gelegentlich auch beim Menschen, mehrkernige Formen antrifft, so nehmen sie gewöhnlich, entsprechend jenen Figuren Stöhr's eine Epithelstrecke ein, die von Lymphocyten nicht durchwandert wird, in der diese vielmehr ganz fehlen können. Wie will man das anders erklären, als daraus, dass zwei verschiedene Zellarten vorliegen? Warum sollten sich denn die Lymphocyten an den typischen Stellen nicht umwandeln und warum sollten es nur und zwar alle in jenen anderen Abschnitten thun?

Nun können allerdings auch Leukocyten und Lymphocyten hier und da zusammen vorkommen und zwar meist in den obersten Lagen, allein auch darin liegt kein Beweis ihrer Zusammengehörigkeit. Gesehen hat ja noch Niemand den vorausgesetzten Uebergang und vereinzelte unbestimmt aussehende Gebilde als Zwischenformen anzusprechen, hat grosse Bedenken. Es könnten z. B. auch Lymphocyten mit zerfallendem Kern sein.

Man hebt nun wohl hervor, es fänden sich im subepithelialen Gewebe keine Leukocyten, folglich könnten auch keine nach oben gewandert sein. Aber abgesehen davon, dass ja die Durchwanderung keine continuirliche zu sein braucht, wofür ja das durchaus inconstante Vorkommen der mehrkernigen Zellen spricht, ist die Zahl der intraepithelialen Leukocyten auch so gering, dass es nicht der Voraussetzung einer reichlichen Gegenwart im Bindegewebe bedarf. Aber sie fehlen hier auch nicht ganz und sind in Capillaren leicht nachzuweisen.

Leukocyten und Lymphocyten findet man endlich auch gemischt frei in den Krypten der Tonsillen und könnte auch hier an einen genetischen Zusammenhang denken. Aber es ist selbstverständlich, dass die beiden Zellarten, wenn sie das Epithel durchwandern, auch beide auf dessen Oberfläche angetroffen und da sie sich bewegen oder mechanisch verschoben werden, auch

gemischt gefunden werden müssen. Ihre locale Beziehung zu den Durchtrittsstellen geht dadurch natürlich verloren.

Wenn ich so der Meinung bin, dass die Lymphocyten auch in der Tonsille nicht in Leukocyten übergehen, sondern hier nur zuweilen neben einander vorkommen, so kann ich mich auch einer anderen Auffassung Stöhr's nicht anschliessen. Er meinte, dass die von ihm beobachtete Atrophie der Tonsillen in Fällen von Pyopneumothorax dadurch bedingt sei, dass die Eiterung die lymphatischen Apparate so sehr in Anspruch nehme, dass sie an Zellen verarmten. Aber der Zusammenhang kann nach meiner Auffassung nicht so sein. Die Lymphdrüsen liefern keine Leukocyten, keine Eiterkörperchen, also können sie bei Entzündungen auch nicht in Stöhr's Sinne an Zellen verarmen. Die Atrophie der Tonsillen ist zudem so häufig, dass wir nicht gezwungen sind, einen Zusammenhang zwischen ihr und einer umfangreichen Eiterung anzunehmen.

Nun liesse sich noch ein Einwand machen. Man könnte nehmlich sagen, die Umwandlung der Lymphocyten in Leukocyten müsse ja nicht in den lymphatischen Apparaten vor sich gehen, sondern brauche erst im Blut zu erfolgen. Aber auch dafür fehlt es an Beweisen. Ich finde die beiden Zellarten auch im Blut immer scharf getrennt und etwaige spärliche „Uebergangsformen" sind auch hier ohne Bedeutung.

Auf einem besonderen Wege kam auch Zenoni[1]) zu dem gleichen Resultat. Er untersuchte die Regeneration der weissen Blutzellen im defibrinirten und dem Körper wieder einverleibten Blut und folgerte, dass keine dieser Zellformen beim Eintritt der sich stets einstellenden Leukocytose in hervorragender Weise als die prävalirende sich erweist und dass das Verhalten einer jeden von ihnen ein durchaus selbständiges ist. „Man kann also — — schliessen, dass die multinucleären nicht aus den uninucleären hervorgehen und dass die nucleären Unterschiede nur auf die Verschiedenheit des Ursprungs hindeuten."

Ich komme endlich zur Frage nach der Herkunft der Leukocyten. Es giebt nur eine Zellart von der sie abgeleitet werden können, das ist die Knochenmarkszelle, die sich durch

[1]) Ziegler's Beiträge. Bd. 16.

neutrophile Granula auszeichnet und die schon Einhorn[1]) als die Quelle der Leukocyten angesprochen hat. Ich habe mich ihm schon früher[2]) und zwar u. A. auf Grund einer experimentellen Untersuchung angeschlossen[3]). Als ich Kaninchen mit pathogenen Schimmelpilzen inficirte, sah ich im Verlaufe von Wochen eine starke Leukocytose[4]) eintreten, die nur auf Vermehrung der mehrkernigen Zellen beruhte. Dass diese nun aus dem Knochenmark abstammten, liess sich daraus entnehmen, dass in ihm eine charakteristische Umwandlung eintrat, indem es seinen Gehalt an Fettzellen ganz verlor und einen rein zelligen Charakter annahm. Dabei zeigte es ausserordentlich viele Mitosen.

Nun wendet man wohl ein, die Knochenmarkzellen seien einkernig. Das ist zwar richtig, aber, abgesehen davon, dass auch einzelne mehrkernige vorkommen, liegt darin doch wohl kein maassgebender Einwand. Denn auch, wenn man die Leukocyten von den Lymphocyten ableitet, müssen diese ja mehrkernig werden, warum sollten es die Knochenmarkzellen nicht auch

[1]) Ueber das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Dissert. Berlin 1884. (Ehrlich.)

[2]) Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Ziegler's Beiträge. Bd. VI.

[3]) Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn, Cohen, 1887.

[4]) Diese Leukocytose habe ich damals für die Immunität verwerthet. Ich führte den Untergang pathogener Schimmelpilze im Allgemeinen darauf zurück, dass sich die ausgewanderten Leukocyten in dichten Massen dicht um sie herumlegten und sie dadurch am Wachsthum hinderten. Dieser von mir zuerst im Jahre 1885 (Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. Deutsche med. Woch. No. 31) beschriebene und nachher noch in mehreren anderen Arbeiten hervorgehobene mantelartige Einhüllungsprozess, dem ich in vielen Fällen die Vernichtung von Mikroorganismen zuschrieb, hat seine volle Aufklärung erst gefunden, seitdem wir wissen, dass neben anderen Zellarten besonders die Leukocyten bakterienschädigende Substanzen liefern. In jenen Versuchen nun sah ich, dass die vermehrten Leukocyten sich bei erneuter Infection schneller und massenhafter um die Pilze herumlegten als vorher und sie deshalb schneller vernichteten. Da die Leukocytose neuerdings immer mehr zur Erklärung der Immunität herangezogen wird, meine damaligen Beobachtungen aber ignorirt werden, so wollte ich sie hier in Erinnerung rufen.

thun? Zudem aber sind sie bereits granulirt, während die Lymphocyten ihr Protoplasma nach dieser Richtung erst umwandeln müssten. Die Genese der Leukocyten aus Knochenmarkszellen ist also die einfachere.

Sie erklärt uns auch weit besser die oft, wie bei Eiterungen, so massenhafte Production von Leukocyten. Denn die Gesammtmenge des Knochenmarks ist ausserordentlich viel grösser als die der lymphatischen Apparate.

Es nimmt ferner Niemand Anstoss daran, dass man die ganz oder vorwiegend mehrkernigen Leukocyten der myelogenen Leukämie aus dem Knochenmark ableitet. Warum sollte es in der Norm nicht auch so sein?

Ich komme also auch dieses Mal wieder, wie schon in zahlreichen früheren Arbeiten zu dem Schluss, dass die mehrkernigen Leukocyten und die Lymphocyten völlig differente Zellformen sind. Die Umstände, welche zur gegentheiligen Auffasung führten, die runde Form der Zellen, ihre freie Beweglichkeit, ihr gemeinsames Vorkommen in denselben Geweben und bei denselben Prozessen, das Vorhandensein von „Uebergangsformen“ geben uns zwar eine Erklärung dafür, wie man denn überhaupt zu der Annahme eines genetischen Zusammenhanges kommen konnte, sie reichen aber zu einem Beweis nicht entfernt aus und fallen gegenüber allen für die Trennung sprechenden Momenten nicht in's Gewicht.

Es sei aber noch darauf hingewiesen, dass meines Erachtens die Untersuchungsmethoden sehr maassgebend gewesen sind für die Aufstellung der Behauptung, dass die beiden Zellarten in einander übergehen könnten. Wenn man nehmlich die neutrophilen Granula nicht mit zur Darstellung bringt, so erscheinen die Zellen einander viel ähnlicher, als wenn das Protoplasma der Leukocyten durch seine leuchtend rothe Körnung den Unterschied so ausserordentlich auffällig macht. Nun ist aber die Untersuchung der Granula, da sie nur an frischen oder in Formalin, aber nicht in Alkohol gehärteten Präparaten möglich ist, zu sehr vernachlässigt worden. Dadurch aber hat man sich eines Kriteriums beraubt, welches in erster Linie für die Beurtheilung wichtig ist.

Meine Auseinandersetzungen beziehen sich nun, wie oben bereits betont wurde, nur auf den ausgebildeten Organismus. Zu der Frage, ob die Leukocyten oder Lymphocyten etwa entwickelungsgeschichtlich von einer gemeinsamen Mutterzelle abstammen, kann ich keinen Beitrag liefern. Saxer[1]) ist auf Grund ausgedehnter Untersuchungen für diese Auffassung eingetreten. Einer seiner Schlusssätze lautet: „Die verschiedenen Formen der Leukocyten sind demnach einheitlicher Herkunft und können in einander übergehen.“ Gegen die erste Hälfte dieses Satzes kann ich nichts einwenden, der zweiten aber kann ich nach meinen obigen Ausführungen, so weit sie sich auf den erwachsenen Organismus beziehen soll, nicht beipflichten. Ich finde auch durchaus keinen Grund etwa anzunehmen, dass die gemeinsame Stammform irgendwo persistire und dass aus ihr immer wieder die beiden Zellarten entstehen könnten. Für die Bildung der Lymphocyten reichen die lymphatischen Apparate, für die der Leukocyten das Knochenmark völlig aus. Die einheitliche Herkunft aber schliesst die Möglichkeit einer Umwandlung der einen Zellart in die andere eben so wenig ein, wie es bei den Epithelien und den Bindegewebszellen der Fall ist, die doch ursprünglich auch einmal aus einer gemeinsamen Zellform hervorgingen.

2. Ueber die Localisation und Ausbreitung der Entzündung.

Die in den bindegewebigen Interstitien der Organe ablaufenden Entzündungen sind niemals gleichmässig vertheilt, sondern stets heerd- und zugweise angeordnet. Zwischen stark ergriffenen Theilen finden sich unveränderte, oder wenig afficirte oder doch jenen an Intensität nachstehende Abschnitte. Darauf beruht es, dass in den späteren Stadien, wenn die Umwandlung des jugendlich wuchernden Gewebes in Narbengewebe sich vollzieht, die Organe auf der Oberfläche uneben werden, indem die erkrankten Theile eingezogen werden, die nicht oder weniger betheiligten stehen bleiben oder weniger einsinken und deshalb relativ prominiren.

[1]) Ueber die Entwickelung und den Bau der normalen Lymphdrüsen. Anatom. Hefte. I. XI.

Der Umstand aber, dass bei makroskopischer Betrachtung das Aussehen der Organe im Grossen und Ganzen immer dasselbe ist und eine gewisse Regelmässigkeit darbietet, berechtigt schon ohne histologische Untersuchung zu dem Schluss, dass die Erkrankung an ganz bestimmten Stellen einsetzt, in bestimmten Bahnen verläuft. Da nun aber zweifellos die Interstitien überall gleich leicht in Entzündung gerathen, so kann die heerdweise Vertheilung nur darin ihren Grund haben, dass die entzündungserregenden Schädlichkeiten nicht in allen Abschnitten gleichmässig zur Wirkung gelangen. Daraus darf man aber nicht schliessen, dass von ihnen die Localisation abhinge. Denn an dieser kann selbstverständlich nur die Einrichtung der Organe die Schuld tragen, welche jene Schädlichkeiten nur an bestimmten Stellen zum Angriff kommen lässt.

Ueber die Bedingungen, welche für die Anordnung der Entzündungsprozesse maassgebend sind, ist noch nicht genügend Licht verbreitet. Ich möchte deshalb auf diese Frage etwas genauer eingehen. Dabei habe ich vorwiegend diejenigen Erkrankungen im Auge, welche die Organe in ganzer oder in grösserer Ausdehnung ergreifen, während ich die umschriebenen Heerdveränderungen, wie Abscesse, Tuberkel, nur nebenher betrachte. Um es noch genauer zu bezeichnen, will ich vor Allem die interstitielle Nephritis, die Lebercirrhose, die Tuberculose der Lunge und die Entzündungen der Arterienwände besprechen.

Ueber die Localisation der Nierenentzündungen habe ich ausführlich gehandelt in meinen Beiträgen zur normalen und pathologischen Physiologie und Anatomie der Niere[1]). Ich setzte eingehend auseinander, wie die in gleichen Abständen unter der Nierenoberfläche und in der übrigen Rinde vertheilten Schaltstücke es sind, in denen secernirte Substanzen, wie Carmin, Indigcarmin, Harnsäure, ferner auch Eiweiss in Gestalt von Cylindern, Hämoglobin und Blut sich vorübergehend oder längere Zeit anhäufen, in denen weiterhin Atrophie, Pigmentirung und fettige Degeneration zuerst eintreten und in deren Umgebung die interstitiellen Prozesse den Anfang machen. Das Alles hat seinen Grund darin, dass in den Schaltstücken und in geringerem

[1]) Bibliotheca medica. C. H. 4.

Maasse auch schon in den Henle'schen Schleifen eine Concentration durch Wasserresorption stattfindet, und dass der dadurch dichter und deshalb giftiger gewordene Harn intensiver auf die Epithelien und durch sie hindurch, nachdem sie geschädigt sind, auch auf das Bindegewebe einwirkt. Letzteres wird ferner auch in der Umgebung der Glomeruli aus dem Grunde frühzeitig betheiligt, weil die aus dem Capillarknäuel ausgetretenen schädlichen Substanzen durch die dünne und leicht lädirte Epitheldecke der Kapsel hindurch sehr bald ihre Wirkung entfalten können. Dazu kommt, dass manche Schaltstücke an die Glomeruli anstossen. Wegen aller Einzelheiten verweise ich auf meine damaligen Ausführungen.

So muss also die interstitielle Erkrankung stets zunächst fleckweise auftreten und Anfangs das Bindegewebe zwischen den gewundenen Kanälen ganz verschonen. Später aber bleibt sie nicht ausschliesslich auf die zunächst erkrankten Stellen beschränkt, sondern breitet sich weiter aus. Einmal nehmlich in der Weise, dass sie rings in die Umgebung, d. h. in die Interstitien zwischen den anstossenden Harnkanälchen vordringt. Zweitens aber so, dass von den erkrankten Theilen aus Züge interstitieller Veränderungen nach abwärts gegen das Mark ziehen, parallel den Tubuli recti und Henle'schen Schleifen einerseits und in der Umgebung der Arteriolae rectae andererseits. Doch hat nicht jede primäre Erkrankungsstelle einen derartigen Zug für sich, sondern sie münden zu mehreren in einen gemeinsamen ein. Es ist oft auf's Schönste zu sehen, dass von den unter der Nierenoberfläche in regelmässigen Abständen angeordneten Schaltstückgruppen aus ein Streifen interstitieller Bindegewebszunahme nach abwärts verläuft, und dass an ihn seitlich bald hier, bald dort andere Entzündungsheerde herantreten. Nicht immer freilich ist dieser Zusammenhang in einem einzelnen Schnitt zu erkennen, sondern er muss eventuell aus Serien erschlossen werden. Auch darf die Nephritis nicht schon zu weit vorgeschritten sein, weil mit ihrer zunehmenden Ausbreitung die einzelnen Heerde zu sehr in einander überfliessen und dadurch die Uebersichtlichkeit trüben.

Die primären Entzündungsbezirke hängen also wie kurze, plumpe Seitenzweige oder wie unregelmässige Beeren an den

radiär angeordneten, grösseren Zügen interstitieller Erkrankung. Man ist leicht geneigt, weil ja die Nephritiden hämatogenen Ursprungs sind, eine derartige Anordnung aus den Bedingungen abzuleiten, welche durch die Zufuhr der schädlichen Substanzen mit dem Blut gegeben sind. Aber man muss sie gerade in umgekehrter Richtung entstehen lassen. Wie die ersten interstitiellen Prozesse dadurch erzeugt werden, dass aus den Schaltstücken Gifte in die Saftspalten der Interstitien treten, so bilden sich jene Bahnen durch ein Weiterströmen der entzündungserregenden Agentien in den zur Grenze der Marksubstanz ziehenden Lymphbahnen. So erklärt sich auch sehr einfach der Zusammenhang der einzelnen Heerde mit den grösseren Zügen.

In den interstitiellen Prozessen finden wir nun von Strecke zu Strecke, bald gut abgegrenzt, bald verwaschen in die Umgebung übergehend jene Bezirke „zelliger Infiltration", die ich oben als Analoga der Lymphknötchen bezeichnete. Sie lassen auch hier nicht selten die Neigung hervortreten, sich an grössere Gefässe anzuschliessen. So sieht man sie in den subcapsulär gelegenen Heerden gern an Venen angelagert, die sich gerade hier aus den Capillaren und kleineren Aesten zu den grösseren Stämmen sammeln. Ich habe auf dieses Zusammentreffen ebenfalls in oben genannter Arbeit hingewiesen und hervorgehoben, dass damit auch die Erscheinung zusammenhängt, dass bei venösen Stauungen und im Alter gerade die Schaltstücke zuerst atrophiren und pigmentirt werden. Sie verhalten sich ganz analog den in der Mitte der Leberläppchen gelegenen Leberzellen, die in entsprechender Beziehung zu den Venen stehen, wie jene Schaltstückbezirke.

Es sei schliesslich nur kurz darauf hingewiesen, dass selbstverständlich auch bei nicht diffusen heerdförmigen Erkrankungen die zugweise angeordneten interstitiellen Prozesse und die lymphatischen Heerdchen ebenfalls angetroffen werden.

Was nun die Lebercirrhose angeht, so sei nur in Kürze, weil es für unsere Betrachtung weniger in Betracht kommt, auf die Frage eingegangen, in welchem Verhältniss die Erkrankung der Leberzellen zu der des Bindegewebes steht. Bekanntlich streitet man darüber, ob der Prozess mit Veränderungen des Interstitiums beginnt und die Leberzellen secundär betheiligt,

oder ob die Erkrankung der letzteren den Anfang macht und dann auf jenes fortschreitet. Meines Erachtens sind beide Auffassungen nicht ganz zutreffend. Man ist ja leicht zu einer ausschliesslichen Beurtheilung in der einen oder anderen Richtung geneigt und ich selbst habe früher in diesem Sinne das Bindegewebe bevorzugt. Doch zeigt eine genauere Ueberlegung, dass eine so exclusive Auffassung nicht haltbar ist. Man kann sich ja nicht wohl vorstellen, dass eine Schädlichkeit nur die Leberzellen trifft, diese zu Grunde richtet und nun erst die Bindesubstanz angreift oder umgekehrt, dass diese zuerst in Wucherung gerathe und lediglich secundär die Epithelien durch Druck vernichte. Vielmehr wird die Differenz in der Erkrankung der beiden Theile gewöhnlich nicht so ausgesprochen sein. Man kann sich gewiss denken, dass je nach der Disposition der Leberzellen oder des Bindegewebes oder nach der Natur der einwirkenden Schädlichkeit bald der eine, bald der andere Bestandtheil intensiver, oder auch etwas frühzeitiger erkrankt, aber eine sehr wesentliche Differenz wird hier kaum in Betracht kommen. Das gilt auch für die Niere, in welcher ebenfalls der primären Affection der Glomeruli und der Schaltstücke die interstitiellen Veränderungen bald folgen.

Wenn ich so der Meinung bin, dass beide Bestandtheile kurz nach einander erkranken, so erkenne ich damit auch zugleich die von Aufrecht vertheidigte Auffassung nicht an, der zufolge die Lebercirrhose überhaupt nur in einer zum Untergang führenden Veränderung der Leberzellen bestehe, das Bindegewebe lediglich zusammensinke und relativ vermehrt erscheine. So viel gebe ich allerdings gern zu, dass die Bindegewebswucherung in ihrer Intensität bisher vielfach überschätzt worden ist, aber ganz fehlt sie denn doch nicht. Das geht schon aus dem Bau der bindegewebigen Züge völlig klar hervor. Denn dass diese unmöglich die auf lange Strecken parallelfaserige, bald kern- und zellreiche, bald fibrilläre Struktur haben könnte, wenn sie lediglich dadurch entstanden wäre, dass die Leberläppchen nach Schwund der Leberzellen, also nach alleinigem Ueberbleiben der Capillaren zusammensanken, das leuchtet ohne Weiteres ein. Auch injicirte Präparate lehren sofort, dass die Gefäss-, speciell die Capillaranordnung dieser Vorstellung durchaus nicht entspricht.

Die Lebercirrhose ist also charakterisirt durch eine Zunahme des Bindegewebes einerseits und einen, die dadurch bedingte Volumszunahme bei Weitem übercompensirenden Untergang von Leberzellen andererseits. Welchen Theilen des Organes entsprechen nun die Bahnen, in denen die Veränderungen hauptsächlich ablaufen? Da wäre denn zunächst hervorzuheben, dass meinen Erfahrungen zufolge die Bindegewebszunahme niemals um die einzelnen Läppchen regelmässig herumgeht, dass also eine „monolobuläre“ Lebercirrhose nicht vorkommt. Es ist ja schon von anderen Seiten betont worden, dass stets mehrere Läppchen gemeinsam umgeben werden, wobei allerdings schmälere Züge als Seitenzweige der breiteren in diese Gruppe mehr oder weniger tief hineinragen können. Aber darüber, ob die gemeinsam eingehüllten Läppchen in sich wieder einen schon in der Norm geschlossenen Bezirk darstellen, habe ich meines Wissens die erste Angabe dahin gehend gemacht (Lehrb. der patholog. Histol. S. 288. Fig. 270), dass hier die zu einem Endast einer Lebervene gehörigen Acini vorliegen, die von den benachbarten analogen Gruppen durch Interstitien getrennt werden, welche breiter sind, als die zwischen den einzelnen Läppchen vorhandenen.

Weshalb verläuft nun aber die Bindegewebszunahme gerade in diesen Grenzen? Geht man davon aus, dass die Schädlichkeiten, welche die Cirrhose erzeugen, der Leber vom Hilus aus zugeführt werden und auf diesem Wege wirken, so kommen als eventuell leitende Kanäle die Pfortader, die Arterie und die Gallengänge in Betracht. An die Vena portarum hat man gedacht, weil ihr Blut vom Darmkanal her Gifte enthalten könnte, an die Arterie, weil ihre Capillaren im Bindegewebe verlaufen. Aber dieser letztere Umstand müsste natürlich in ganz gleicher Weise sich geltend machen, wenn die Schädlichkeiten nicht im arteriellen Blut enthalten wären, sondern in anderer Weise an das Bindegewebe herankämen. Zudem wäre es schwer verständlich, weshalb denn nicht alle bindegewebigen Abschnitte zugleich betroffen werden, vielmehr zunächst nur jene die Läppchengruppen trennenden Interstitien.

Den Gallengängen kann zweifellos eine wichtige ätiologische Vermittlungsrolle zufallen. Gallenstauung erzeugt ja Binde-

gewebswucherung und man nimmt an, dass unter Umständen eine Cirrhose, die deshalb als biliäre bezeichnet wird, auf diesem Wege entsteht. Freilich spielen solche Fälle ihrer Zahl nach eine nicht sehr grosse Rolle. Aber auch bei Ableitung der Bindegewebswucherung aus Gallenstauung findet die beschriebene Anordnung der entzündeten Abschnitte keine ausreichende Erklärung und zwar um so weniger, als ja die gestaute Galle am besten von den feinsten und dünnwandigsten Capillaren aus auf die Umgebung würde einwirken können.

Aber wie kann denn sonst die Schädlichkeit angreifen? Meiner Auffassung nach kommen wir am besten zum Ziel, wenn wir die Lymphbahnen zur Hülfe nehmen. Die mit den Gefässen der Leber zugeführten Gifte können selbstverständlich das Organ nicht schädigen, wenn sie mit dem Blut immer wieder weiterflössen. Sie können nur wirken, wenn sie auf irgend eine Weise durch die Gefässwand austreten, in die Saft- und Lymphspalten gelangen und dann von dort aus ihren Einfluss geltend machen. Aber da aus allen Capillaren ein Uebertritt von Flüssigkeit in die Umgebung statthat, so könnte man von vornherein daran denken, dass eine diffuse Erkrankung eintreten müsste. Aber nun darf nicht vergessen werden, dass die Lymphe nach ganz bestimmten Richtungen zusammenströmt und dann in grösserer Menge intensiver auf die Umgebung einwirkt. Der Strom geht aber aus den Acinis heraus zur Peripherie und von hier aus im Bindegewebe um die Gefässe und Gallengänge weiter zum Hilus des Organs. Am reichlichsten strömt zunächst die Lymphe zusammen bei dem Uebergang der schmalen interacinösen Interstitien in jene breiteren, die Läppchengruppen trennenden Bindegewebszüge. Schon deshalb wird in diesen die Intensität des Prozesses am stärksten, die Schädigung der anstossenden Leberzellen am meisten ausgesprochen werden. Als sehr wesentlich unterstützendes Moment kommt nun aber hinzu, dass in dem Bindegewebe die lymphatischen Apparate liegen, jene wenig entwickelten Lymphknötchen, die in der oben besprochenen Weise als Filter dienen und unter dem Einfluss der entzündungserregenden Schädlichkeit sich vergrössern. Die Retention der Lymphe führt zu stärkerer Einwirkung auf das umgebende Gewebe. Ob nun die in Frage kommenden

Gifte mit der Pfortader zugeführt werden und von den Läppchen aus in die Lymphbahnen übertreten, oder ob sie im arteriellen Blut sich befinden und im Bindegewebe selbst aus den Capillaren in die Umgebung gelangen, das macht keinen nennenswerthen Unterschied.

Aber auch für die durch Gallenstauung bedingten Entzündungen spielt die Abhängigkeit von den Lymphbahnen eine grosse Rolle. Freilich stellt man sich wohl gewöhnlich vor, dass die Galle direct durch das Epithel der Gallengänge auf die Umgebung wirke. Ich will dem auch nicht durchaus widersprechen, aber daran erinnern, dass der Icterus bei Gallenstauung dadurch zu Stande kommt, dass die Galle mit dem Lymphgefässsystem aus der Leber abfliesst und erst durch Vermittelung des Ductus thoracicus in das Blut gelangt. Auf diese Weise kommt sie in weit wirksamere Berührung mit dem Bindegewebe, als es von den Gallengängen aus der Fall sein könnte. Auch die Bildung, bezw. Vermehrung des lymphatischen Gewebes erfährt auf diese Weise die einfachste Erklärung.

Sehr wahrscheinlich lässt sich aber auch aus dieser Vorstellung von der Wirkungsweise der gestauten Galle das histologische Verhalten der biliären Cirrhose ableiten. Bekanntlich bildet bei ihr das Bindegewebe sich nicht nur interacinös, sondern auch im Inneren der Leberläppchen. Stellen wir uns nun vor, dass die Galle aus den letzteren direct in die sie umgebenden Lymphräume gelangt und hier sogleich ihre verderbliche Wirksamkeit entfaltet, so wird uns die interacinöse Bindegewebswucherung verständlich.

Nach allen diesen Ausführungen bin ich also der Meinung, dass anders als man sich bisher meist gedacht hat die entzündungserregenden Schädlichkeiten nicht sowohl von den zuführenden Kanälen, bezw. von den Gallengängen aus als vielmehr in umgekehrter Richtung von den Lymphbahnen aus zur Geltung gelangen. Wir verstehen auf diese Weise am besten die Localisation der Bindegewebsentwickelung und die Bildung der lymphatischen Heerdchen, die eben als Filter ganz besonders getroffen werden. Ich erinnere daran, dass die letztere Eigenschaft sich ganz besonders bei körperlichen Substanzen zeigen muss und dass Arnold schon hervorgehoben hat, dass die Kohle

bei Staubmetastase sich vor Allem in den Knotenpunkten der interacinösen Bindegewebszüge ansammelt, wo eben die Lymphknötchen in erster Linie entwickelt sind. Er wies auch auf die Aehnlichkeit in der Anordnung mit den Miliartuberkeln hin.

Die Entzündungsprozesse der Lungen, zu denen wir uns nun in Kürze wenden, unterscheiden sich von den diffusen Nephritiden, die zweifellos zum Theil durch gelöste Gifte veranlasst werden und von der Lebercirrhose, die gewöhnlich ausschliesslich auf eben solche zurückgeführt wird, dadurch, dass sie entweder bakterieller Natur sind, oder durch die feinen Partikelchen der verschiedenen Staubarten bedingt werden.

Werden diese körperlichen Substanzen in peripherischen Theilen der Lunge in das Gewebe aufgenommen, so können sie mit dem Lymphstrom bis zu den Bronchialdrüsen geführt werden, unterwegs aber, wenn sie irgendwo haften bleiben, Entzündungen hervorrufen. Das wird nun vor Allem dort der Fall sein, wo die lymphatischen Heerdchen als Filter wirken. Arnold hat darauf für den Kohlenstaub eingehend hingewiesen. Aber selbstverständlich können auch Bakterien in gleicher Weise transportirt und festgehalten werden. So kann also bei der Tuberculose eine von der Peripherie zum Hilus fortschreitende Peribronchitis entstehen und auf die gleiche Weise darf die syphilitische Erkrankung des peribronchialen und perivasculären Bindegewebes zu Stande kommend gedacht werden. Das Alles ist ja bekannt genug und sollte hier nur noch einmal betont werden, um die principielle Uebereinstimmung in der Ausbreitung der Entzündung in den besprochenen Organen hervortreten zu lassen. Nur auf einen Punkt mag noch besonders hingewiesen werden, nehmlich auf die besondere Neigung zur Localisation der Prozesse in der Umgebung der letzten Bronchen. Es ist ja feststehend, dass in diesen die ohne interstitielle Veränderungen ablaufenden Pneumonien für gewöhnlich ihren Anfang nehmen (vergl. u. A. die Darstellung in meinem Lehrbuch) und dass dann unter Umständen die Entzündung auf die Wand der Bronchiolen übergreifen kann. Aber die bindegewebigen Wucherungsprozesse müssen nicht stets auf diesem Wege entstehen. Die Resorption des Staubes zeigt uns einen anderen Weg. Die in den Alveolen aufgenommenen Partikel finden in der Umgebung der Bronchiolen

die ersten lymphatischen Heerdchen und damit Veranlassung zum Haftenbleiben. Das gilt natürlich auch für Bakterien, die ja im Anschluss an alveoläre Prozesse, aber bekanntlich auch ohne solche resorbirt werden können. Damit ist dann die Möglichkeit gegeben, dass z. B. eine tuberculöse Endperibronchitis entsteht, ohne dass vorher eine Entzündung in den Bronchiolen oder Alveolen bestand.

Wir kommen endlich zur Arterienwand, in deren Media die Entzündungsprozesse einen ganz bestimmten Weg einhalten, indem sie sich in der Umgebung der Vasa vasorum ausbreiten und deren baumförmigen Verzweigungen folgen. So entstehen Flecke, Züge und verästigte Figuren entzündlich wuchernden Bindegewebes, die man an senkrechten Schnitten so deutlich zur Darstellung bringen kann. Was liegt nun auf den ersten Blick näher als die Annahme, dass die Schädlichkeiten von den Vasa vasorum aus gewirkt hätten. Aber ich halte diese Auffassung für angreifbar, vor Allem deshalb, weil ja die grösseren Gefässe die Bahnen bezeichnen, aber aus ihnen doch etwaige Gifte nicht austreten. Wenn man daher vom Blute selbst aus die Entzündung entstehen lassen wollte, so müsste erwartet werden, dass eine diffuse Erkrankung aller von Gefässen versorgten Wandabschnitte einträte, was ja nicht der Fall ist. Für die thatsächlich gegebene Localisation wird uns nun aber die Erklärung leicht, wenn wir auf die Lymphbahnen recurriren und uns vorstellen, dass die entzündungserregenden Agentien, entweder aus dem grossen Blutstrom in die Wand gelangend oder aus den Capillaren der Vasa vasorum austretend, bei ihrem Rückfluss in den die letzteren umgebenden Lymphbahnen das hier befindliche Bindegewebe in Entzündung versetzen. Mit dieser Vorstellung vereinigt sich auch hier wieder auf's Beste das Vorhandensein mehr oder weniger zahlreicher lymphatischer Heerdchen, die in der Media eine wechselnde Form und meist wenig scharfe Begrenzung zeigen, in der Adventitia oft gut umschrieben sind und dann ganz besonders als Lymphknötchen zu bezeichnende Gebilde darstellen.

Die Untersuchung der Niere, Leber, Lunge und Arterienwand hat uns also übereinstimmend zu dem Resultat geführt, dass die Localisation der Entzündungen nicht sowohl davon ab-

hängt, dass die Schädlichkeiten sofort von den Bahnen aus, auf denen sie in das Organ eindrangen, ihre Wirkung geltend machen, als vielmehr davon, dass die entzündungserregenden Agentien, in der Peripherie der Organe gebildet oder aufgenommen oder aus den Gefässen ausgetreten und auf dem Lymphwege zurückfliessend, die von ihnen durchströmten Theile erkranken lassen.

XXI.

Der Lecithingehalt der Grawitz'schen Nierenstrumen.

(Aus dem von Prof. P. Giacosa geleiteten Pharmakologischen Laboratorium der Universität zu Turin.)

Chemische Untersuchungen

von Dr. Gerolamo Gatti.

Drei Theorien sind es, die sich bezüglich der von Grawitz als Strumae lipomatodes aberratae renis bezeichneten Nierengeschwülste das Feld streitig machen. Nach Einigen (Sudeck u. A.) entständen diese Neubildungen aus den Epithelien der Harnkanälchen; nach Anderen (Hildebrand) wären sie nichts Anderes als Nieren-Endotheliome (Endo-Peritheliome); nach einer weiteren Reihe von Forschern endlich — und dies ist die Mehrzahl — ergebe sich immer mehr die Richtigkeit der Grawitz'schen Anschauung, nach welcher diese Neubildungen von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgehen.

Auf Grund meiner, bereits veröffentlichten, histologischen Untersuchungen über diesen Gegenstand bin ich zu dem Schlusse gekommen, dass die in Rede stehenden Geschwülste wirklich von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgehen. Ich hatte mir schon damals vorgenommen, nach dem Lecithingehalt zu forschen, und schrieb:

„Eine Forschung, die wohl ein wichtiges Resultat ergeben dürfte, ist wäre nach dem Lecithin. Die Nebenniere ist sehr

reich an Lecithin. Alexander constatirte in den frischen Nebennieren eines 3jährigen Rindes 2,81 pCt., und zwar 2,40 pCt. in der Rindensubstanz und 4,50 pCt in der Marksubstanz. Zwar gehen die in Rede stehenden Geschwülste von der Rindensubstanz aus, die weniger Lecithin enthält, als die Marksubstanz, aber dennoch so viel, um die Vermuthung aufkommen zu lassen, dass diese Geschwülste, — ihre Entstehung aus Nebennierenkeimen zugegeben, — einen wahrscheinlich hohen Lecithingehalt aufweisen."

„Leider hatte unsere Geschwulst längere Zeit in Formalin gelegen, welches das Lecithin sicherlich zum grossen Theil alterirt haben wird, so dass die bei der Prüfung constatirte Menge desselben (0,147 pCt.) kein Kriterium für die ursprünglich in der Geschwulst vorhanden gewesene Menge abgeben kann. — Wir werden, wenn ähnliche Geschwülste in unsere Hände gelangen sollten, nicht verfehlen, sie auf ihren Lecithingehalt zu prüfen [1])."

Da mir nun kurze Zeit darauf, ebenfalls in der chirurgischen Abtheilung des Mauritianischen Hospitals zu Turin, eine andere ähnliche Neubildung in die Hände gefallen war, konnte ich unter den besten Bedingungen die chemische Prüfung auf den Lecithingehalt vornehmen.

Anamnese. Cäsar Boggero, Handlungsreisender, 58 Jahre alt, wird am 5. September 1896 in das Hospital aufgenommen. Er ist erblich nicht belastet und hat auch vorher keine Krankheit von irgend welcher Bedeutung durchgemacht. — Vor drei Jahren fiel er auf eine Wagenaxe, wobei er mit der rechten Lendengegend so stark aufschlug, dass er 20 Tage lang mit starken Schmerzen in der betreffenden Gegend das Bett hüten musste. Die Schmerzen hörten nach und nach auf, Fieber trat nicht ein, kein Blut im Harn. Vor 8 Monaten trat plötzlich, ohne nennenswerthe Ursache, Hämaturie auf; dieselbe hielt einen Tag an und verschwand dann vollständig.

Vor 6 Monaten trat plötzlich heftiger Schmerz in der rechten Unterrippengegend auf, der nach 24 Stunden nachliess; seit jener Zeit hatte er immer etwas Schmerz in der genannten Gegend. Seit 5 Monaten weist er eine gegen Druck unempfindliche Verhärtung unter dem rechten Rippen-

[1]) G. Gatti, Ueber die von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Dieses Archiv. 1896. Bd. 144. Heft 3. S. 488. — Sui neoplasmi del rene sviluppati da germi aberranti di capsule surrenali. Il Morgagni. 1897.

bogen auf. In den letzten 3 Monaten constant Blut im Harn; zuerst starke Hämaturie, jetzt nur röthliche Färbung des Harns.

Bewegung und Druck auf die rechte Unterrippengegend rufen leicht Hämaturie hervor. Patient hatte nie venerische oder syphilitische Krankheiten; er ist kein Trinker, war starker Raucher.

Untersuchung des Patienten. Accentuirte Anämie, bedeutende Abmagerung. Herz und Lungen weisen nichts Anomales auf. — Der Bauch, bei äusserer Besichtigung normal erscheinend, weist bei der Palpation eine Anschwellung unter dem rechten Rippenbogen auf der Mamillarlinie auf; die Intumescenz ist faustgross und mit glatter Oberfläche, etwas knotig, von harter Consistenz, nicht sehr schmerzhaft, beweglich; sie nimmt auf der Höhe des Nabels ihren Anfang und verliert sich oben unter dem Rippenbogen; sie folgt den Athembewegungen; bei der Percussion hört man den Grimmdarm vor der Geschwulst.

Die Untersuchung der Blase ergiebt nichts Anomales. Harn röthlich, sauer, tägliche Menge 1000—1200 ccm, spec. Gew. 1020—1023, Spuren von Eiweiss, 24 pro mille Harnstoff; bei der mikroskopischen Untersuchung des Satzes: rothe Blutkörperchen, kein Epithelelement. — Temperatur normal.

Operation. Dieselbe wird am 12. September 1896 von Prof. Carle vorgenommen. T-förmiger Schnitt; der verticale Schnitt geht auf der rechten Unterrippengegend vom Rippenbogen bis zum Darmbeinkamm, der Querschnitt geht von der Mitte des verticalen ab und erstreckt sich 10 cm weit gegen die Wirbelsäule. Man gelangt auf die vergrösserte Niere, die isolirt und nach vorhergehender Unterbindung der Hiluselemente mit Seide abgetragen wird. Die Wundränder werden vereinigt, Tamponnade der zurückgebliebenen Höhle mit Jodoformgaze.

Verhalten nach der Operation. In den ersten 24 Stunden nach der Operation 500 ccm Harn mit 15 pro mille Harnstoff. Progressives Zunehmen der Harn- und Harnstoffmenge bis zur normalen. Die Wunde schliesst sich langsam durch Granulation.

Patient verlässt am 27. November, mit vorgeschrittener Heilung, das Hospital.

6 Monate nach der Operation erscheint er wieder zur Besichtigung: das Allgemeinbefinden ist ein gutes, locale Störungen bestehen nicht; nur einige Inguinaldrüsen erscheinen etwas vergrössert.

Makroskopischer Befund. Die Neubildung ist ungefähr dreimal so gross, wie eine normale Niere; sie ist aus dem oberen Drittel der Niere hervorgegangen, von glatter Oberfläche, knotig, von harter Consistenz. Die die Geschwulst umhüllende fibröse Kapsel ist sehr dünn. Auf dem Schnitt haben die oberen zwei Drittel der Niere ein nahezu normales Aussehen; das untere Drittel dagegen erscheint gänzlich in eine neugebildete Masse umgewandelt, nur dass an der Peripherie sehr feine Streifen noch erhaltener Nierensubstanz vorkommen. Das neugebildete Gewebe ist durch eine fibröse Scheidewand in zwei grosse Massen getheilt; eine jede derselben besteht aus verschieden grossen, stecknadelkopf- bis haselnussgrossen Knoten von weicher Consistenz

und verschiedener, weisslicher, graugelber, schwefelgelber Färbung; die einzelnen Knoten sind durch ein bald dünnes, bald dickes Gebälk dichten Bindegewebes von einander getrennt. Viele Knoten haben ein siebförmiges Aussehen und enthalten bis erbsengrosse Hohlräume. Gewicht der ganzen neugebildeten Masse 735 g.

Mikroskopischer Befund. Die histologische Untersuchung dieser Neubildung werde ich nicht ausführlich mittheilen, da die Geschwulst mikroskopisch den gleichen Typus darbietet, wie die in meiner früheren Arbeit eingehend beschriebene. Andererseits habe ich in diesem Falle meine ganze Aufmerksamkeit dem chemischen Nachweis des Lecithins zugewendet.

Die Knoten bestanden aus Haufen länglicher oder kugelrunder Zellenzapfen mit unregelmässig angeordneten Zellen, die sowohl im frischen Zustande als in den fixirten Präparaten an Nebennierenzellen erinnerten. Im Centrum der Zapfen fanden sich zahlreiche, durch Zerfall der centralen Zellen entstandene Hohlräume, während ein wirkliches, regelmässig mit Zellen ausgekleidetes Lumen, wie es an Drüsenschläuchen besteht, nirgends anzutreffen war. Die Zapfen waren durch ein zartes, aus Capillaren bestehendes Balkenwerk von einander getrennt. In den Zellen der Neubildung constatirte ich, nach der Flemming'schen Methode, eine reichliche Menge von Fett, und durch die Jodreaction eine ziemlich grosse Menge von Glykogen. Zwischen den Knoten war das Bindegewebe dicht und zellenarm.

Die hier und da angetroffenen Nierengewebszonen befanden sich in einem vorgeschrittenen Stadium von Cirrhose.

Minervini theilt diese Geschwülste in seiner vor Kurzem erschienenen Arbeit in drei Klassen: 1) einfache ektopische Nebennierenknoten, 2) bis zum Adenomtypus angewachsene ektopische Knoten, 3) schon bis zum Carcinomstadium gelangte Neubildungen. — Meine früher beschriebene Geschwulst setzt er in das zweite Stadium (Adenome).

Ich selbst zähle sowohl meinen ersten, als meinen zweiten Fall zur Klasse der Adenocarcinome, weil ihre histologische Struktur sich von der des normalen Gewebes, von dem die Geschwulst ausgegangen war (Nebenniere), schon entfernt, weil der Degenerationsprozess der Zellenelemente in beiden Geschwülsten sehr deutlich ausgesprochen ist, und weil Neubildungen dieser Art, auch wenn sie operirt werden, sehr oft einen entschieden malignen Charakter annehmen.

Diagnose. Von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgegangenes Adenocarcinom der Niere.

Prüfung auf den Lecithingehalt. Von der Geschwulst wurde gleich nach ihrer Abtragung ein Theil, behufs Prüfung auf den Lecithingehalt, in Alkohol gebracht.

Die Neubildung war ziemlich gleichartig beschaffen, so dass sich zur Prüfung auf den Lecithingehalt leicht ein grosses Stück abtragen liess, das, die ganze Dicke der Geschwulst umfassend, neugebildete Knoten und interstitielles Bindegewebe in annähernd derselben Proportion enthielt, in welcher sie sich in der Geschwulst, als Ganzes genommen, vorfanden.

Zum Aufsuchen des Lecithins bediente ich mich des von Hoppe-Seyler angegebenen Prozesses. Die Analyse wurde an 90 g der Geschwulst ausgeführt.

Diese 90 g wurden in demselben Alkohol, in den sie, wie angegeben, gebracht worden waren, fein zertheilt und 7 Stunden lang in einem Wasserbade (mit schlangenförmigem Rückfall) extrahirt. Dieser erste Alkohol wurde dann decantirt und die Masse (ebenfalls in einem Wasserbade mit schlangenförmigem Rückfall) mit weiteren 3 Portionen Alkohol von je 400 ccm, jedesmal etwa 7 Stunden lang, extrahirt.

Das weitere Verfahren ist nun folgendes:

Der Alkohol aller vier Extractionen wird zusammen filtrirt und das Filtrat eingedampft, bis ein Brei zurückbleibt, dem man (durch Essigsäure) neutrale Reaction giebt.

Extraction des Breis auf kaltem Wege durch eine Mischung von Schwefeläther und Alkohol zu gleichen Theilen, 6 Stunden lang, unter langem Schütteln. Aether und Alkohol werden destillirt, bis man wieder einen Brei erhält.

Extraction dieses Breies auf kaltem Wege mit vier Portionen Schwefeläther von je 100 ccm, jedesmal etwa 6 Tage lang, unter vielem Schütteln. Die verschiedenen Portionen Aether werden zusammen filtrirt, das Filtrat bis zu Breiconsistenz destillirt.

Dem Brei werden 200 ccm Barytwasser zugesetzt und die Mischung wird 1 Stunde lang bis zum Sieden erhitzt; das Lecithin spaltet sich so in Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin. Um den Baryt zu extrahiren, lässt man 2 Tage lang einen Strom Kohlensäure hindurchziehen; darauf wird filtrirt. Die in diesem Filtrat enthaltene Glycerinphosphorsäure ist in Alkohol unlöslich.

Da sich nun auf Grund der in der Geschwulst enthaltenen Glycerinphosphorsäure der Lecithingehalt berechnen lässt, so isolirt man, wenn man auf diesem Punkt angelangt ist, die Glycerinphosphorsäure, indem man der filtrirten Flüssigkeit eine gleiche Menge von Alkohol zusetzt, in Folge wovon die Glycerinphosphorsäure niederfällt. Sollte die zugesetzte Menge von Alkohol nicht ausreichen, um alle Glycerinphosphorsäure zu fällen, so setzt man der Decantationsflüssigkeit neuen Alkohol zu.

Nach 2 Tagen wird die ganze Flüssigkeit filtrirt und man hat nun alle Glycerinphosphorsäure auf dem Filter.

Man löst die so erhaltene Glycerinphosphorsäure in etwa 1 Liter Wasser und setzt dieser Lösung Ammoniumchlorid in reichlicher Menge und einen Ueberschuss von Magnesiamixtur zu, unter Schütteln auf kaltem Wege. Man erhält so einen reichlichen Niederschlag von pyrophosphorsaurer Magnesia ($Mg_2P_2O_7$). Alles wird filtrirt; die niedergeschlagene pyrophosphorsaure

Magnesia bleibt auf dem Filter. Der filtrirten Flüssigkeit wird wieder Magnesiamixtur zugesetzt und man erhält ein geringes Präcipitat. Man filtrirt nochmals, setzt dem neuen Filtrat wieder Magnesiamixtur zu und erhitzt im Wasserbade; ein weiterer Niederschlag erfolgt nicht. Alle phosphorsaure Magnesia ist also nunmehr auf dem Filter. Man spült das Filter mit reichlicher Ammoniaklösung (Ammoniumhydrat 6 Theile, Wasser 6 Theile), bis die filtrirte Spülflüssigkeit bei Zusatz von Silbernitrat und Salpetersäure sich nicht mehr trübt.

Man trocknet das Filter (4 Stunden lang bei 100°) und nimmt die phosphorsaure Magnesia von demselben ab. Nachdem man einen Porzellantiegel auf der Lampe getrocknet hat, wägt man ihn und bringt in demselben zuerst das Filter allein und dann das Präcipität zum Veraschen. Man wägt alsdann den Tiegel mit dem Inhalt: die Differenz zwischen diesem und dem vorherigen Gewicht stellt die Quantität der phosphorsauren Magnesia dar. Diese betrug in unserem Falle 0,4300 g.

Diese Zahl multiplicirt man mit 7,2703 und erhält die in 90 g Geschwulst enthaltene Lecithinmenge, nehmlich 3,1262 g = 3,4735 pCt.

Das im Pflanzen- und Thierreich sehr verbreitete Lecithin ist bereits in vielen thierischen Organen und Geweben und auch in pathologischen Flüssigkeiten und Geweben dosirt worden.

Bekanntlich findet es sich in reichlicher Menge im Gehirn, im Eigelb, in den Nebennieren, in Fischeiern und im Sperma.

In der frischen grauen Substanz des Gehirns (die etwa doppelt so viel Lecithin enthält, als die weisse) hat man 3,17 pCt. Lecithin gefunden. Eigelb enthält, nach Alexander, 3,9 pCt. Lecithin. In den Nebennieren des Pferdes (im frischen Zustande) hat Alexander 4,2973 pCt., in den Nebennieren von drei 2—3jährigen Rindern (ebenfalls im frischen Zustande) 2,8138 pCt., bezw. 2,573 pCt. und 3,452 pCt. Lecithin gefunden. In einem Falle, in welchem er den Lecithingehalt der Mark- und der Corticalsubstanz der Nebennieren gesondert bestimmen wollte, fand er 4,5088 pCt. in der ersten, 2,40 pCt. in der zweiten.

Mit Bezug auf diese letztere Untersuchung Alexander's hebe ich nochmals hervor, dass die uns hier beschäftigenden Geschwülste, nach der Anschauung der meisten Forscher, von abgesprengten, der Rindensubstanz der Nebennieren entstammenden Nebennierenkeimen ausgehen.

In anderen Geweben und Substanzen hingegen ist das Lecithin sehr spärlich. So fand Alexander in 100 (noch dazu

getrockneten) Theilen Blutkörperchen nur 0,35—0,72 pCt. Lecithin beim Menschen, 0,59 pCt. beim Hunde und 0,46 pCt. bei der Gans; im menschlichen Chylus fand er 0,083 pCt., in der menschlichen Galle 0,53 pCt. In der Butter fand Wrampelmayer 0,007 pCt.

Hoppe-Seyler hat den Lecithingehalt einer blumenkohlförmigen Neubildung, die an der Mündung eines mit dem Knochen communicirenden Fistelganges am Arm entstanden war, bestimmt und 0,516 pCt. (0,292 pCt. Glykogen, 0,176 pCt. Cholestearin und 0,090 pCt. Nuclein) gefunden.

Diesen Daten nach darf man wohl den in meiner Geschwulst aufgefundenen Lecithingehalt von 3,4735 pCt., welcher der in den Nebennieren gefundenen Lecithinmenge so ziemlich entspricht, als einen hohen betrachten.

Hildebrand erhebt gegen die Ableitung dieser Tumoren aus den Nebennieren u. a. den Einwand, dass „das glänzende und glasige Aussehen des Zellprotoplasmas, das die Nebennieren mit den in Rede stehenden Geschwülsten gemein haben, auf keine gemeinsame Natur hindeute, da dieses Aussehen bei den Tumoren durch das Glykogen bedingt werde, nicht so bei den Nebennieren, wo das Glykogen fehlt“.

Schon in meiner vorhergehenden Arbeit bemerkte ich, Hildebrand gegenüber, dass, um seinem Argument einigen Werth beimessen zu können, das glänzende und glasige Aussehen den Geschwulstzellen durch Glykogen allein verliehen sein müsste, während es doch in Wirklichkeit nicht durch Glykogen, sondern auch durch Fett und Lecithin bedingt ist. Wenn nun auch in den Nebennierenzellen das Glykogen fehlt, so bleiben doch immer als den Nebennieren und den Geschwülsten gemeinsame Factoren der Lichtbrechung das Fett und das Lecithin. Es bleibt also immer zu Recht bestehen, dass in beiden Fällen das identische Aussehen des Zellprotoplasmas, wenn nicht gänzlich, so doch wenigstens zum grossen Theil, auf die Anwesenheit der gleichen Substanzen zurückzuführen ist.

Dieser von mir erhobene Einwand erweist sich nun um so stichhaltiger, als zu der grossen Fettmenge, als gemeinsamem Factor der Lichtbrechung, noch die reichliche Lecithinmenge hinzukommt.

Der reiche Lecithingehalt der in Rede stehenden Geschwülste, der dem reichen Lecithingehalt der Nebennieren entspricht, giebt einen neuen Beweis für die gemeinsame Natur der Zellen dieser Geschwülste und der Nebennierenzellen ab und verleiht der Anschauung von Grawitz, dass diese Nierengeschwülste von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgehen, eine noch festere Stütze.

Literatur.

1. Alexander, Untersuchungen über die Nebenniere und ihre Beziehung zum Nervensystem. Ziegler's Beiträge. Bd. 11. 1891.
2. Ambrosius, Beiträge zur Lehre von den Nierengeschwülsten. Dissertation. Marburg 1891.
3. Askanazy, Die bösartigen Geschwülste der in der Niere eingeschlossenen Nebennierenkeime. Ziegler's Beiträge. Bd. 14. 1893.
4. Derselbe, Richtigstellung einiger Bemerkungen Dr. Sudeck's „zur Lehre von den aberrirten Nebennierengeschwülsten in der Niere". Dieses Archiv. 1894. Bd. 136.
5. Benecke, Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in der Niere nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie. Ziegler's Beiträge. 1890. Bd. 9.
6. D'Aiutolo, Su di una struma surrenale accessoria in un rene. Bollettino delle scienze mediche di Bologna. XVIII. 1886.
7. De Paoli, Beitrag zur Kenntniss der primären Angiosarcome der Niere. Ziegler's Beiträge. 1890. Bd. 8.
8. Döhle, citato da Ambrosius, a. a. O. S. 16 und 17.
9. Driessen, Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome. Ziegler's Beiträge. 1892. Bd. 12.
10. Grawitz, Die sogenannten Lipome der Niere. Dieses Archiv. 1883. Bd. 93. — Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe. Langenbeck's Archiv. Bd. 30.
11. Hildebrand, Ueber den Bau gewisser Nierentumoren, ihre Beziehung zu den Nierenadenomen und zur Nebenniere, nebst Mittheilungen über den Glykogenbefund in diesen, sowie in anderen Geschwülsten. Archiv für klin. Chir. von Langenbeck. 1894. Bd. 47.
12. Hoppe-Seyler, Handbuch der chemischen Analyse. 1883.
13. Derselbe, Untersuchung einer Papillargeschwulst. Pflüger's Archiv für die ges. Physiologie. 1873. 7. 409.
14. Horn, Beitrag zur Histogenese der aus aberrirten Nebennierenkeimen entstandenen Nierengeschwülste. Dieses Archiv. 1891. Bd. 126 und Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 925.
15. Israel, Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 21. S. 479.

16. Langhans, Ueber Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten. Dieses Archiv. 1890. Bd. 120.
17. Klebs, Handbuch der patholog. Anatomie. I. S. 606.
18. Loewenhardt, Deutsche Zeitschr. für Chirurgie. Bd. 28. 1888.
19. Lubarsch, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Dieses Archiv. 1894. Bd. 133.
20. Derselbe, Ueber die Abstammung gewisser Nierengeschwülste von embryonal abgesprengten Nebennierenkeimen. Dieses Archiv. Bd. 137.
21. Marchand, Beiträge zur Kenntniss der normalen und pathologischen Anatomie der Glandula carotica und Nebennieren. Internationale Beiträge zur wissenschaftl. Medicin. Festschr. für R. Virchow. Bd. I.
22. Mc Weeney, On kidney tumours derived from suprarenal „Rests“. British Medical Journal. February 8th. 1896.
23. Minervini, R., Contribuzione allo studio dei tumori renali provenienti da resti di capsula surrenale. Clinica Chirurgica. No. 3. 1897.
24. Orth, J., Arbeiten aus dem patholog. Institut in Göttingen. 1893.
25. Romoino, Il Morgagni. Vol. 38. 2. Anno 1896.
26. Robin, Mémoires de la Société de Biologie. 1853.
27. Rumpell, Pathologische Anatomie.
28. Rupprecht, Centralbl. für Gynäkologie. Bd. 14. S. 592.
29. Sabourin, Contribution à l'étude de la cirrhose renale. Archives de physiologie. Janvier 1882. — Revue de médecine. 1884, 1885.
30. Schiele, Ueber Glykogen in normalen und pathologischen geschichteten Epithelien. Dissertation. Bern 1880. Centralbl. für die med. Wissensch. 1880.
31. Strübing, Deutsches Archiv für klin. Med. 1888. Bd. 43.
32. Sturm, Archiv der Heilkunde. 1875. 16.
33. Sudeck, Ueber die Struktur der Nierenadenome. Ihre Stellung zu den Strumae suprarenales aberratae (Grawitz). Dieses Archiv. 1893. Bd. 133.
34. Derselbe, Zur Lehre von den aberrirten Nebennierengeschwülsten in der Niere. Dieses Archiv. 1894. Bd. 136.
35. Virchow, Pathologie des tumeurs. (Trad. Aronssohn.) Tome I. p. 382. 1863—1867.
36. Weichselbaum und Greenisch, Das Adenom der Niere. Wiener med. Jahrbücher. 1883. Heft II. S. 213.
37. Wiefel, Ueber Adenom der Nieren. Dissertation. Bonn 1885.
38. Wrampelmeyer, Der Lecithingehalt der Butter. Jahresbericht für Thier-Chemie. Prof. R. Maly. 1893.

XXII.
Ueber Glomerulusanomalien.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Königl. Universität zu Palermo.)

Von Dr. med. G. Scagliosi.

(Hierzu Taf. VIII.)

Trotz der zahlreichen Arbeiten über Missbildungen der Niere haben doch die im Folgenden zu erörternden Anomalien der Gestalt der Malpighi'schen Körperchen bisher keine besondere Beachtung gefunden.

Ich habe in der mir zugänglichen Literatur, besonders in den Lehrbüchern der allgemeinen und speciellen pathologischen Anatomie, keine Beschreibung von Glomerulusanomalien in der Anordnung der Gefässschlingen gefunden.

J. Lenhossek[1]) und R. Virchow[2]) haben zwei Glomeruli in einer Kapsel gesehen.

Henle[3]) sagt, dass fast regelmässig eine in der Fortsetzung der Längsaxe des Harnkanälchens von der Peripherie gegen die Anheftungsstelle vordringende Spalte den Glomerulus in zwei Halbkugeln scheidet.

Ich muss der Ansicht Henle's ganz widersprechen, da ich niemals in wohl ausgebildeten Nieren die Spaltung der Malpighi'schen Körperchen beobachtet habe, und ausser Henle kein Verfasser, so viel mir bekannt ist, von dieser Glomerulustheilung in wohl ausgebildeten Nieren Erwähnung gethan hat.

Viel ist bekannt über makroskopische Missbildungen der Nieren, aber über anomale Ordnung des kugligen Blutgefäss-

[1]) Das Venensystem der Niere. Dieses Archiv. Bd. 68.

[2]) Einige Bemerkungen über die Circulationsverhältnisse in den Nieren. Dieses Archiv. Bd. 12.

[3]) Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen. 1866.

plexus, aus welchem der Glomerulus besteht, haben wir geringe Kenntnisse. In der That sagt Ziegler[1]): „seltener sind die Veränderungen des histologischen Baues der Niere".

Die Nieren, an welchen ich meine Untersuchungen anstellte, gehörten einem Thoracopagus parasiticus von einem Lamm.

Ich erlaube mir, ehe ich auf die gefundenen Anomalien der Malpighi'schen Körperchen eingehe, die Abweichung in dem Verlaufe der grossen Gefässe mitzutheilen.

Aus der linken Herzkammer tritt die Aorta hervor, aus deren Arcus die Art. anonyma entspringt, welche die Carotis dextra und sinistra und die linke Art. subclavia liefert; hierauf krümmt sie sich bogenförmig über den linken Bronchus nach links und hinten, um die absteigende Aorta des Fötus zu bilden.

Aus der rechten Herzkammer tritt die Art. pulmonalis, welche den Anschein und die Dicke der Aorta hat; sie geht hinter der Art. anonyma und dem Arcus aortae, zieht dann nach aussen und rechts und krümmt sich, um die Aorta descendens des Parasiten zu bilden. Aus der Art. pulmonalis entspringt die Art. subclavia dextra.

Die zwei Nieren befinden sich in der Lendengegend; von diesen gehört eine dem Fötus, die andere dem Parasiten. Sie erscheinen äusserlich wohl ausgebildet, ihre Oberfläche ist glatt und bietet makroskopisch nichts Anomales auf dem Längsdurchschnitte. Sie werden von der Art. renalis gespeist, welche ihren Ursprung bei dem Fötus aus der Bauchaorta und bei dem Parasiten aus der Art. pulmonalis hat.

Wie bekannt, geben die Art. interlobulares, welche aus den arteriellen Arcaden entspringen, meist unter spitzen Winkeln, zuweilen auch mehr divergirend, zahlreiche Aeste ab, die Vasa afferentia, die an die kuglige Endanschwellung des Harnkanals herantreten; in dem Hohlraum angelangt, zerfallen sie dann in eine Anzahl von 4—8 Aestchen, die sich wiederholt theilen, deren jedes für sich ein Capillarnetz bildet und frei in dem Kapselraum schwebt. Die Capillargruppen des Glomerulus sind von einander durch reichliches Bindegewebe geschieden, so dass der Glomerulus in einzelne Gefässlappen zerfällt; der ganze

[1]) Lehrb. der allgem. und spec. pathol. Anat. Jena 1890.

Glomerulus ist aber kuglig. Regelmässig ist der Glomerulusrand nicht glatt, sondern leicht wellenförmig, weil einzelne Blutgefässschlingen über den Rand hervorragen und somit kleine Furchen entstehen, die den Bau des Glomerulus errathen lassen.

Von diesem normalen Bau weichen die Glomeruli der von mir untersuchten Nieren ab.

Vor Allem muss betont werden, dass die Glomeruli, welche den Pyramiden näher gelegen sind, sich grösser und kernreicher erweisen.

Eine solche Beobachtung wurde zuerst von O. Drasch[1]) in den Nieren von gut entwickelten Kaninchen gemacht.

Drasch unterscheidet zwei verschiedene Arten von Glomeruli: grössere mehrlappige mit einem kernhaltigen Epithelüberzug, die den centralen Theilen der Niere näher liegen, und kleinere, zweilappige, mit einem kernlosen Ueberzuge, die der Peripherie näher gelegen sind.

Er hat jedoch Unrecht, wenn er eine principielle Scheidung in der Grössendifferenz der Glomeruli, von denen er zwei Arten unterscheidet, etabliren will, weil bei Kaninchen, an welchen er seine Untersuchungen anstellte, das Vorkommen von zweierlei verschiedenen Gefässknäueln in den Nieren anatomisch sich nicht begründen lässt. Allein, obwohl man an wohl ausgebildeten Nieren diese Differenz nicht aufrecht erhalten kann habe ich dieselbe an den von mir untersuchten Nieren doch richtig gefunden.

Einzelne Bowman'sche Kapseln enthalten zwei Glomeruli, die verschiedene Grösse und Form zeigen, und zu Zwillingsformen vereinigt sind. Im Allgemeinen sind die Zwillingsglomeruli kleiner, als die, welche allein in der Bowman'schen Kapsel liegen, aber es fehlt doch nicht an solchen, welche auf Unkosten des anderen Zwillingsglomerulus eine normale oder fast normale Grösse erreicht haben (Fig. 1). Die Kapselräume, worin zwei Glomeruli liegen, sind nicht grösser, als die, welche einen einzigen Glomerulus enthalten.

[1]) Ueber das Vorkommen zweierlei verschiedener Gefässknäuel in der Niere. Wiener akad. Sitzungsber. 76.

Was die Form betrifft, so zeigen einzelne Glomeruli eine mehr oder weniger in der Fortsetzung der Längsaxe des Harnkanälchens durchscheinende Spalte, welche fast gerade verläuft; sie nimmt zuweilen die ganze Längsaxe, manchmal die Hälfte oder ein Drittel derselben ein (Fig. 2, 5, 6, 8).

Diese Spalte von verschiedener Länge fängt an der freien Fläche des Glomerulus an.

Das Vas afferens tritt in den Kapselraum hinein, ohne sich rasch in das Capillarnetz aufzulösen. In diesem Falle läuft das arterielle Aestchen auf eine kleine Strecke ungetheilt (Fig. 3), theilt sich dann in zwei Aestchen, deren jedes in eine Anzahl kleiner Zweige, die zwei Büschel bilden, zerfällt; jedes Büschel krümmt sich seitwärts, um sich an die untere ungetheilte Strecke des Aestchens doldenförmig zu legen. In diesem Falle scheint es, als ob die Spalte von unten nach oben gerichtet sei; dies ereignet sich aber nur, wenn das Vas afferens in den Schnitten nicht getroffen war (Fig. 4).

Die oben bezeichnete klare Spalte wird bei stark an einander gedrängten Glomeruli in eine dunkle Linie umgewandelt (Fig. 5).

In einzelnen Kapseln ist das Vorhandensein zweier Glomeruli bei Anwendung etwas stärkerer Lupen besser erkennbar, indem man unter leisem Drehen der Mikrometerschraube deutlich die Grenzen der einzelnen Glomeruli sieht, welche sich oben darüber setzen.

Bei einzelnen Glomeruli nimmt die Spalte eine konische Form an, indem die Zwillingsglomeruli von der Anheftungsstelle aus allmählich divergiren (Fig. 6).

Wenn die Zwillingsglomeruli von derselben Grösse sind, was selten vorkommt, so zeigen sie sich gewöhnlich als Halbkugeln, welche mit ihren platten Flächen einander zugewandt sind (Fig. 8).

In einzelnen Schnitten erscheinen die Zwillingsglomeruli längsgestreckt; in diesem Falle erweisen sie sich länger, schmaler, und nehmen gleichzeitig die Form eines Kegels an.

Einzelne Glomeruli besitzen die Form einer Bohne, indem sie am freien convexen Rande eine Vertiefung besitzen und die Queraxe länger, als die Längsaxe, ist (Fig. 7).

Hinsichtlich der Grösse muss ich noch hinzufügen, dass sich

die Zwillingsglomeruli ganz verschieden verhalten. Einzelne sind von der gleichen oder fast gleichen Grösse, andere sind kleiner als der Zwilling, welch' letzterer sich dann mehr ausgebildet zeigt, wobei seine dem Zwillinge, nehmlich dem anderen Glomerulus, zugewandte Fläche nicht so abgeflacht ist, wie die entsprechende Fläche des Zwillings. Ausserdem zeigt sich der grössere relativ reicher an Kernen.

Die Bowman'sche Kapsel stülpt regelmässig die Zwillingsglomeruli ein; die Blätter derselben, sowohl das innere als das äussere, bieten keine Abweichung in dem Bau.

Wie soll man diese Anomalien erklären? Wie oben gesagt, zerlegt sich das Vas afferens bei den von mir untersuchten Nieren in vielfältige capillare Gefässschlingen nicht sogleich, nehmlich nicht beim Eintritt in die Kapsel, sondern erst, nachdem es abermalige Aestchen abgegeben hat.

Bei den Zwillingsglomeruli theilt sich das Vas afferens nach seinem Eintritt in die Kapsel in zwei Aestchen, welche sich dann in Capillaren auflösen. Diese zwei Aestchen entspringen aus dem Vas afferens in spitzer, stumpfer, manchmal in entgegengesetzter Richtung.

Die Weise, wie diese abermalige Theilung des Vas afferens erfolgt, soll eine grosse Rolle in der Länge der obengenannten Spalte und in der Form der Zwillingsglomeruli spielen.

Wenn die Theilung im spitzen Winkel erfolgt, dann wird die klare Spalte auf einen kleinen Theil der Längsaxe des Kapselraumes beschränkt, da die vereinigten Glomeruli unter einander stehen, und es scheint, als ob sie verschmolzen seien. Wenn die Seitenästchen, welche das Vas afferens abermals entsendet, im stumpfen oder rechten Winkel von einander divergiren, so erscheint die Furche noch besser und nimmt sogar die ganze Längsaxe des Malpighi'schen Körperchens ein. Zwischen diesen Formen findet man alle möglichen Abstufungen.

Normalerweise entsteht das Gefässknäuel (Glomerulus) durch Zerlegung des Vas afferens in capillare Gefässschlingen; diese entstehen, sobald das Vas afferens in die Kapsel herangetreten ist, so dass das Capillarnetz an der Eintrittsstelle des Vas afferens seinen Ursprung hat. Bei den Nieren meines Thoraco-

pagus parasiticus erfolgte dagegen die Zerlegung des Vas afferens in Capillaren, nachdem es in zwei Aestchen zerfallen war, entweder sogleich nach seinem Eintritt in die Kapsel, oder nach einem mehr oder weniger langen Verlaufe in derselben. In diesem letzten Falle krümmen sich die Zwillingsglomeruli und wenden sich von oben nach unten und innen gegen die Gefässeintrittsstelle; aus dieser Anordnung wird unten eine Spalte sichtbar, wenn das Vas afferens in den Schnitten nicht getroffen worden ist (Fig. 4).

Aus dem Gesagten geht hervor, dass die Ursache der Anomalie in der Form und in dem Bau der Glomeruli und der Entstehungsgrund der Zwillingsglomeruli in der abermaligen Theilung des Vas afferens liegt, da diese Aestchen sich selbst in capillare Gefässschlingen auflösen und ein selbständiges Gefässknäuel bilden.

Die zwei Glomeruli, welche auf diese Weise entstehen, verschmelzen unten, besonders wenn die Theilung des Vas afferens im spitzen Winkel erfolgt; anderenfalls bleiben sie isolirt und geben Anlass zu wahren Zwillingsglomeruli.

XXIII.

Ueber Pseudotumoren am Pylorus des Froschmagens.

(Aus der Breslauer chirurg. Klinik des Prof. Dr. Mikulicz.)

Ein Beitrag zu den Irrthümern auf dem Gebiete des Protozoen-Parasitismus in Geschwülsten.

Von Dr. Hans Wagner,
Volontär-Assistenten der Klinik.

(Hierzu Taf. IX—X.)

Die Frage des Parasitismus der Protozoen in malignen Geschwülsten ist beinahe allenthalben acut geworden und die Literatur umfasst schon eine sehr grosse Anzahl von Arbeiten (s. Stroebe, Dr. H., Die parasitären Sporozoen in ihrer Beziehung zur menschlichen Pathologie, insbesondere zur Histogenese und Aetiologie des Carcinoms. Zusammenfassendes Referat: Centralbl. für Allgem. Pathologie und Pathologische Anatomie. Bd. V. 1894). Man findet wohl heutzutage kaum eine in- oder ausländische Hochschule, an der nicht in dieser Frage in irgend einem Sinne gearbeitet würde. Auf Veranlassung meines hochverehrten Chefs, des Herrn Geh.-Rath Mikulicz, beschäftigte ich mich im Winter-Semester 1895—1896 im zoologischen Institut der hiesigen Universität unter Leitung von Herrn Prof. Chun mit dem Studium der Protozoen, wobei es mir zunächst einmal darauf ankam, recht viele Protozoen zu sehen und ihre zoologische Seite, besonders ihren Entwickelungsgang zu studiren, um später diese Kenntniss beim Studium der malignen Geschwülste des Sarcoms und Carcinoms zu verwerthen.

Wenn man nun alle die Bilder sieht, welche die Forscher, die den Protozoen-Parasitismus in Geschwülsten verfechten, ihren Aufsätzen beigeben, so fällt es wirklich schwer, sich mit diesen

Befunden einverstanden zu erklären. Oft muss man ja zugeben, dass die Bilder der Zelleinschlüsse, denn um solche handelt es sich doch, Protozoenbildern ähnlich sind; trotzdem ist eine völlige morphologische Uebereinstimmung nicht zu constatiren.

Leider ist es aber meist nicht möglich, wenn man die Identität der Zelleinschlüsse und der Protozoen leugnet, eine Erklärung zu geben, wie diese Gebilde zu deuten sind, und was sie sind. — Um so angenehmer ist es, wenn es einmal gelingt, nicht nur nachzuweisen, dass die als Protozoen angesprochenen Zelleinschlüsse keine Protozoen sind, sondern auch, dass es sich um andere wohlbekannte Gebilde handelt. Von ganz besonderem Interesse ist es, den weiteren Nachweis zu führen, dass von einem Forscher — in der Ansicht, dass die einen Zellgebilde ein bestimmtes Entwickelungsstadium der Protozoen darstellen — irgend welchen anderen Zellen die Rolle der übrigen Entwickelungsstadien aufgedrängt wird.

In dieser Lage befinde ich mich einer Arbeit von Gebhardt in diesem Archiv. 1897. Bd. 147. S. 536 gegenüber, die den Titel trägt: „Ueber zwei von Protozoen erzeugte Pylorustumoren beim Frosch“. Schon der Titel der Arbeit erinnerte mich sofort an zufällige Nebenbefunde, die ich seiner Zeit bei meinen zoologischen Arbeiten erhoben hatte, und schon seine ersten beiden Abbildungen riefen in mir die Vermuthung wach, dass es sich um identische Dinge handele, die aber durch Gebhardt eine irrthümliche Deutung erhalten hatten.

Die Tumoren [1]) am Pylorus des Froschmagens fand ich auch zweimal, und zwar beide Male bei Rana esculenta; inzwischen sind sie im zoologischen Institut noch öfter gefunden worden. Das erste Mal wurde der Befund im November 1895 bei der Eröffnung eines Frosches im anatomisch-mikroskopischen Cursus gemacht. Diesen Tumor untersuchte ich mikroskopisch. Dann erinnerte sich Herr Privatdocent Dr. Braem,

[1]) Wenn ich im Folgenden auch das Wort Tumor gebrauche, so schliesse ich mich der Nomenclatur Gebhardt's an, verstehe aber darunter nur die geschwulstähnliche Gestalt der Pylorusveränderung, keinesfalls aber eine Neubildung von Gewebe.

dem ich an dieser Stelle für seine liebenswürdige Unterstützung meinen herzlichsten Dank sage, dass in der anatomischen Sammlung des Instituts ein Frosch mit den gleichen Pylorusveränderungen aufgehoben sei. Wir konnten uns durch ein mikroskopisches Präparat bald überzeugen, dass wir es wirklich mit identischen Veränderungen zu thun hatten. Dieser Frosch, den ich in Fig. 1 abgebildet habe, stammt laut Protocoll genau aus derselben Zeit, wie die beiden Frösche Gebhardt's, ja sogar aller Wahrscheinlichkeit nach von demselben Froschfänger.

Diese Tumoren am Pylorus, bezw. am Duodenalanfang setzen sich aus mehreren Einzeltumoren zusammen (Fig. 1 und 2), deren Zahl in den verschiedenen Befunden verschieden ist. Gebhardt's abgebildeter Tumor hat entschieden mehr Einzeltumoren, als ich bei dem ersten Frosch fand; neuerdings sah ich einen Tumor, bei dem ich nur 3 oder 4 Einzeltumoren constatiren konnte. Die Einzeltumoren kennzeichnen sich gegen die Oberfläche als Höcker von im Ganzen kugliger Gestalt, welche, wie Gebhardt richtig sagt, so angeordnet sind, wie die Buckel auf einem Morgenstern. Der Tumor nimmt die ganze Circumferenz des Pylorus, mit Ausnahme des Mesenterialansatzes, ein; er liegt scheinbar in der Magenwand, die äusserlich intact über die Höcker des Tumors hinwegzuziehen scheint. Incidirt man vorsichtig die Magenwand über einem der Höcker, so kann man einen kleinen kugligen Körper herausdrücken. In der Abbildung 1 sieht man nach dem Duodenum zu einen derartig entleerten Höcker oder besser gesagt Knoten, dessen äussere Wand eingesunken ist. Untersucht man nun mikroskopisch die herausgedrückte Masse, so findet man ein Distomum, welches in die Magenwand eingewandert war. Dass das ausgedrückte Gebilde ein Distomum war, ist völlig zweifellos: man findet, abgesehen von der äusseren Körperbedeckung, dem Körperparenchym, alle Organe der Distomen — Darm, Saugnäpfe, Hoden, Eierstocksanlagen, Eileiter mit zahlreichen Eiern u. s. w. So ist denn der vermeintliche „höckrige Pylorustumor“ in der Weise zu deuten, dass es sich um dicht neben einander am Pylorus in der Magenwand eingelagerte Distomen handelt.

Eine Pylorusstenose, durch den Tumor bedingt, konnte ich auch nicht entdecken; vielmehr war in meinen Fällen die Pylorusschleimhaut intact (Fig. 2), wie es zu erwarten war; die Thiere suchen nicht die Schleimhaut auf, sondern setzen sich in der Muscularis fest. Gebhardt beschreibt und bildet es auch ab, dass die Schleimhautfalten im Bereich des Tumors zerstört seien; ich glaube, dass dies auf einer mechanischen Zerstörung beruht, sei es, dass die Schleimhautfalten bei dem Versuch zu sondiren, sei es, dass sie bei der Entfernung der Ingesta, die sich dort festgesetzt hatten und die Gebhardt vor dem Schneiden wegpräparirt hat, gelitten haben.

Soweit der makroskopische Bau. Bei geringer (vierfacher) Vergrösserung findet dann Gebhardt, dass der ganze Tumor aus lauter einzelnen Tumoren zusammengesetzt ist, wobei er nicht speciell darauf aufmerksam macht, dass diese einzelnen Tumoren sich auf Serienschnitten im Bau einander völlig gleich erweisen. Dass sie es wirklich aber sind, nimmt er stillschweigend an, indem er 2 Seiten später nur einen der Einzeltumoren näher beschreibt, ausserdem aber speciell erwähnt, dass die Einzeltumoren alle gleich gross sind und dass die scheinbar verschiedene Grösse nur dadurch bedingt ist, dass die Tumoren nicht in gleichen Ebenen beim Schnitt getroffen sind.

Die einzelnen Tumoren liegen in der Muscularis der Magenwand; die Zwischenräume zwischen ihnen, gewissermaassen die Septa, sind verschieden gross, je nach der Zahl der Thiere, welche in der Pyloruswand liegen. Bei Gebhardt sind die Septa ausserordentlich schmal.

Getrennt von der Muscularis ist der einzelne Tumor durch eine Zellschicht (Fig. 5), die Gebhardt nach dem Pyloruslumen zu vermisst, indem er so die Tumoren frei in das Lumen hineinragen lässt; ich glaube aber, dass dies Fehlen nur durch die Präparationsmethode bedingt war, indem die Zellschicht mit dem Magenepithel zusammen verloren gegangen ist.

Im Folgenden beschreibt dann Gebhardt den mikroskopischen Bau des Tumors, d. h. nicht des ganzen Pylorustumors, sondern, worauf ich schon aufmerksam machte, den Bau eines Einzeltumors. Er unterscheidet zunächst eine Grundsubstanz, der er in ihrem ganzen Verhalten grosse Aehnlichkeit mit dem

was der Botaniker unter Parenchym versteht, zuschreibt. Er hat damit vollkommen Recht; seine Beobachtungen sind auch hier, wie an anderen Stellen der Arbeit, ganz genau, nur eben ist die Deutung der Befunde irrthümlich. Es ist seine Grundsubstanz wirklich das Körperparenchym der Distomen. Er findet die Zellen sehr verändert, ihres Inhaltes vollkommen beraubt, so dass sie wie „ausgeblasen“ aussehen. „Eine bestimmte Form“, sagt er, „haben diese schemenhaften Zellleichname nicht, dieselbe scheint lediglich von statischen Verhältnissen abhängig zu sein. Dagegen lässt sich in grossen Zügen das Zusammenschmelzen multipler Anlagen noch aus ihrer allgemeinen Anordnung ahnen.“ Nach der Peripherie zu soll ein Kleinerwerden der Zellelemente stattfinden.

Zum Vergleich möchte ich die Beschreibung daneben setzen, die Braun[1]) von dem Parenchym giebt: . . . „in der Jugend aus rundlichen oder polyedrischen abgeflachten Zellen bestehend, erfährt es bei erwachsenen Trematoden oft beträchtliche Umformungen, indem die Zellen selbst Vacuolen bilden und dadurch das Plasma mehr oder weniger zum Schwund bringen, so dass schliesslich mit Flüssigkeit erfüllte, polyedrische, zum Theil mit einander communicirende Räume übrig bleiben, in denen wandständig die Kerne der ursprünglichen Parenchymzellen liegen; gleichzeitig wird jedoch eine mehr oder weniger faserige Intercellularsubstanz ausgeschieden, welche die eben erwähnten Räume umgiebt. „Gewöhnlich zeigt die Aussenschicht des Parenchyms unter der Grenzmembran des Körpers anderen Bau; sie ist in manchen Fällen homogen, häufiger dagegen zellreicher u. s. w.“

In diesem Parenchym findet Gebhardt „an ziemlich vielen Stellen Spuren heterogener Gewebe, ausserdem ein System von Hohlräumen“. Was zunächst das „heterogene Gewebe“ anbetrifft, so haben wir einfach die festen Organe des Distomum vor uns, die aus verschiedenen Zellelementen zusammengesetzt sind; es kommen hier zunächst die Hoden- und Eierstockanlagen in Betracht. Gebhardt sieht diese, wie die im Körperparen-

[1]) Braun, Dr. Max, Die thierischen Parasiten des Menschen. Handbuch. Würzburg 1895.

chym von Distomum wirklich vorkommenden Muskelfasern, als Reste des ursprünglichen Gewebes an, welches in Degeneration begriffen ist, und bringt eine umständliche Erklärung, dass diese Reste (Zellen- und Muskelgewebe) gerade erhalten sind. Sehr genau geht er auf die Beschreibung der Zellreste nicht ein; dagegen legt er mehr Gewicht auf die „Unterbrechungen, welche das Tumorgewebe durch ein System von Hohlräumen erleidet" (s. hierzu Fig. 3 und 4). Um kurz zu sagen, warum es sich hier handelt, so haben wir hier Darm- und Eileiter vor uns: Der Darm ist beim Distomum ein einfaches Rohr, welches vom Mundsaugnapf beginnt, früher oder später sich in die beiden Darmschenkel gabelt, die blind enden. Wir haben also je nach dem ein oder zwei Darmlumina auf dem Schnitt. Dagegen durchsetzen die Eileiter in vielfachen Windungen den ganzen Thierkörper, so dass auf dem Schnitt nur eine grosse Zahl von Hohlräumen zu sehen ist; dem gegenüber treten die festen Organe des Thieres vollkommen in den Hintergrund (Fig. 4). Diese beiden Hohlorgane haben natürlich eine verschiedene Wand, was Gebhardt auch aufgefallen ist. Der Darm hat in einer ganzen Partie, und zwar in seinem hinteren Theil, Epithel, während der vordere Abschnitt von einer homogenen strukturlosen Schicht gebildet wird. Die Eileiter haben kein eigentliches Epithel, ihre Wand setzt sich aus ganz niedrigen Zellen zusammen. Der Inhalt dieser Hohlräume ist naturgemäss ein verschiedener: in dem Darm finden sich oft Ingesta, wogegen wir die Eileiter mit Eiern vollgepfropft sehen.

Ausser diesen Hohlräumen beschreibt Gebhardt noch „gangartige Einsenkungen von der Oberfläche der Tumoren ausgehend"; ob er damit die Saugnäpfe, d. h. Mund- und Magensaugnapf (Fig. 3—4) oder die Ausführungsgänge der Geschlechtsapparate meint, kann ich nicht sicher entscheiden. Die ersteren — die Saugnäpfe — hätten ihn entschieden aufmerksam machen müssen, dass es sich um andere Gebilde, als um Tumoren, handelte. Es ist ja immerhin möglich, dass bei einer kleinen Serie von Schnitten keiner der Saugnäpfe in die Schnitte gekommen ist; ist aber eine etwas längere Reihe von Serienschnitten angefertigt, so ist es rein undenkbar, dass man die Saugnäpfe nicht zu Gesicht bekommt. Dieselben sind gegen die

übrigen Körpertheile scharf abgesetzt, haben auf den Schnitten, je nachdem sie getroffen wurden, eine rundliche oder ellipsoide Form; in der Mitte ist eine Einstülpung, die sich wiederum je nach dem Schnitt als Kreis, ellipsoides Loch oder, wenn der Saugnapf direct an der Oberfläche liegt, als Gang von der Oberfläche her darstellt. In keinem meiner Schnitte habe ich einen directen Uebergang vom Mundsaugnapf in den Darm gesehen. Auffallend ist die stark entwickelte Musculatur, die in bestimmten Zügen angeordnet ist; sie verläuft zum Theil circulär, zum Theil radiär zur Saugöffnung (Fig. 3—4). So viel man aus den Bildern Gebhardt's erkennen kann, hat er in seiner Fig. 2 in zwei Tumoren Saugnäpfe im Querschnitt vor sich gehabt, wenigstens deutet die Form und die radiäre Struktur darauf hin. Mit Sicherheit ist dies nach der Abbildung nicht zu sagen, da diese, wie die anderen Abbildungen, nicht besonders klare Bilder ergiebt.

Wenden wir uns nun zu dem Verhältniss der Tumoren zu ihrer Umgebung, so finden wir, dass die Reaction des Muttergewebes an sich sehr gering ist. Es ist nur eine geringe Durchsetzung der Muscularis mit Leukocyten vorhanden. Nach aussen zu ist nur noch eine dünne Muskelschicht vorhanden, während, wenigstens in meinen Bildern (Fig. 2), kräftig ausgebildete Muskelzüge gewissermaassen Septa zwischen den einzelnen Tumoren bilden, an denen nur nach dem Tumor selbst hin sich Compressionserscheinungen geltend machen. Gegen jeden Tumor hin ist eine Zellschicht (Fig. 5) vorhanden, in deren Deutung Gebhardt auch fehlgegriffen hat. Er bildet dieselbe in seiner Fig. 3 ab und bezeichnet die Zellen als ein niedriges Plattenepithel, bei dem es „stellenweis zur Ausbildung eines dicken, krustenartigen Cuticularsaumes, der förmlich mit Hörnern besetzt erscheint, gekommen ist". Dass dies Epithel nicht, wie Gebhardt annimmt, eine Umwandlung des Pylorusepithels sein kann, ist wohl aus meinen Abbildungen ersichtlich, in denen man die Magenschleimhaut unverletzt sieht. Gebhardt konnte nur dadurch auf diese Deutung kommen, dass bei seinen Präparaten das Epithel im Bereich des ganzen Tumors fehlte; er nahm an, dass die Pylorusschleimhautstellen tief ausgebuchtet seien und in ihnen nun die einzelnen Tumoren lägen. Wie diese Zell-

schicht aufzufassen ist, möchte ich nicht mit völliger Sicherheit entscheiden, jedenfalls unterscheiden sich die Zellen gar sehr von denen der Umgebung, sowohl von denen des Wirths, als auch von denen des Distomumgewebes. Am wahrscheinlichsten ist es mir, dass diese Zellen Umwandlung von präformirten Zellen sind, und dass sie ein Zeichen der Reaction des Wirthsgewebes aufzufassen sind, gewissermaassen das vertreten, was in anderen Fällen eine Kapsel thut.

Fassen wir also nochmals den makro- und mikroskopischen Befund zusammen, so finden wir, dass sich der Pylorustumor aus einer Anzahl gleicher Einzeltumoren zusammensetzt, diese Tumoren sind Distomeen, wir finden an ihnen, die umgebende Körperhülle, Saugnäpfe, Darm und Eileiter, ausserdem die festen Organe, Eierstöcke und Hoden. Dieser Befund ist einfach aus meinen Abbildungen herauszulesen; abgesehen davon, dass es mir gelungen war, das Distomum aus der Magenwand herauszuheben. An der Identität von Gebhardt's und meinen Tumoren ist wohl nicht zu zweifeln, der Vergleich wäre einfacher, wenn Gebhardt seine Tumoren in passender Vergrösserung abgebildet hätte, und nicht gleich, nach einem schwach vergrösserten Uebersichtsbilde sofort ganz stark vergrösserte Detailbilder einzelner Zellen gegeben hätte.

Was hat ihn nun eigentlich bewogen, anzunehmen, dass die in die Magenwand eingeschlossenen Gebilde Tumoren seien, die durch Coccidieninfection verursacht seien? Einerseits war es wohl der tumorähnliche Befund am Pylorus des Magens, der ja unwillkürlich zu einem Vergleich mit dem Carcinom auffordert, das beim Menschen an dieser Stelle seinen Lieblingssitz hat; andererseits waren es die Distomeeneier, denen eine Aehnlichkeit mit den Entwickelungsstadien der Coccidien nicht abzusprechen ist. Gebhardt ist nicht der erste, der Coccidien und Distomeeneier verwechselt hat. Schuberg wies Podwyssotzki[1]) denselben Irrthum nach, der Coccidien im Hühnerei gefunden

[1]) Podwyssotzki, Studien über Coccidien. Ueber das Vorkommen der Coccidien in Hühnereiern im Zusammenhang mit der Frage über die Aetiologie der Psorospermosis. Centralbl. für path. Anat. Bd. I. 1890. S. 154.

hatte, ein Befund, welcher von Pfeiffer[1]) in seinem Werk, Protozoen als Krankheitserreger, aufgenommen wurde.

Die Distomeen besitzen wie die Coccidien im encystirten Zustand eine länglich-ovale Form, haben eine doppelt contourirte Hülle, die gegen chemische Reagentien ausserordentlich resistent ist, so dass, wenn man nicht durch den Schnitt die Hülle eröffnet, eine Färbung des Inhaltes nicht möglich ist. Kurz möchte ich hier den Entwickelungsgang bei den Coccidien, soweit er zur Verwechselung mit Distomeneiern Anlass geben kann, einschalten.

Der Entwickelungstypus ist ein zweifacher, einmal findet man die encystirten Coccidien in ihrer Cystenhülle, (Fig. 6a—c), der grosse rundliche Kern ist gut sichtbar, um ihn herum liegt das die ganze Cyste ausfüllende feinkörnige Protoplasma. Vom Kern schnüren sich dann Theile ab, umgeben sich mit Plasma und bilden so die Sporoblasten, aus denen sich dann weiter die Sporen entwickeln. Der Vorgang schreitet bis zur völligen Auflösung des Kerns fort; es entsteht auf diese Weise eine Unzahl von Sporoblasten. In anderen Fällen (Fig. 7a—c), so bei Coccidium oviforme, C. perforans, C. truncatum, C. octopiana, zieht sich nach dem oben beschriebenen ersten Stadium das Plasma kuglig um den Kern zusammen, und theilt sich zugleich mit diesem in 2, dann in 4 Theile.

Neuerdings wird behauptet, dass beide Entwickelungsformen auch bei ein und demselben Coccidium vorkommen, die zuerst von mir dargestellte Sporoblastenbildung nennt man dann das Schwärmcystenstadium, während die zweite Art das Dauercystenstadium des Coccidium genannt wird. Das Schwärmcystenstadium soll den eigenen Wirth weiter inficiren — Metastasen setzen — während die erste ausserhalb des Wirthes zur völligen Entwickelung kommende Dauercyste zur Infection anderer Thiere bestimmt ist.

Soweit die Coccidiencyste, nun zum Distomumei, dieses enthält, nachdem es ein fertiges Ei geworden, eine grosse Zelle — die Eizelle — mit Kern und Kernkörperchen, ausserdem den

[1]) Pfeiffer, Die Protozoen als Krankheitserreger. 2. Aufl. Jena 1892.

Dotter, in dem noch deutlich einige kleinere Zellen mit Kern enthalten sind. Zum leichteren Verständniss will ich hier nur andeutungsweise den Genitalapparat und den Entwickelungsgang des Distomum beschreiben (nach Braun)[1]. Die weiblichen Genitalien setzen sich zusammen aus dem unpaaren Keimstock (Ovarium) und den gewöhnlich paarigen Dotterstöcken. Vom Keimstock aus entspringt der Oviduct, der sich mit den Ausführungsgängen der Dotterstöcke vereinigt. Der Oviduct setzt sich dann weiter als Uterus fort und verläuft in vielfachen Windungen und Schlängelungen nach der männlichen Geschlechtsöffnung zu. Der Anfangstheil des Uterus heisst auch Eierbildungsraum oder Ootyp, während der Endtheil entsprechend dem Zweck, dem er dient, Scheide genannt wird. (Besonders der meist erweiterte Ootyp würde den cystischen Räumen, die Gebhardt in seinen Tumoren beschreibt, entsprechen.) Die Eizelle verlässt nun den Keimstock, gleitet durch den Oviduct, wobei sie mit einer grösseren Anzahl von Dotterzellen aus den Dotterstöcken in Verbindung tritt, die Dotterzellen setzen sich an die Eizelle an, es entstehen so maulbeerartige Gebilde, die sich im Ootyp mit Schalen umgeben. So ist das fertige Ei entstanden, in diesem geht nun die Eizelle allmählich in's Furchungsstadium über, es werden aus ihr erst zwei, dann mehrere Zellen, mit ihrer Weiterentwickelung verschwinden allmählich die Dotterzellen oder -körner, wie sie von Anderen genannt werden. Das Distomumei hat nun eine gewisse Dicke und bei seinen Schnitten dürfte man, je nach der Richtung, in der das Ei getroffen ist, nicht alle Theile zugleich zu Gesicht bekommen. So sehen wir auf Gebhardt's Abbildung Fig. 6 und 7 (s. die meinige Fig. 8a), dass in einigen Eiern Ei- und Dotterzellen zu finden sind, in anderen (Fig. 7, s. meine Fig. 8b) nur Dotterzellen vorliegen.

Gebhardt versuchte nun diesen verschiedenartigen Befund zu deuten, er nahm an, dass es sich um eine Verschiedenheit der Sporenbildung handele, d. h. um ein Schwärm- und Dauercystenstadium. Nebenbei bemerkt, ist es noch gar nicht sichergestellt, ob bei einer Coccidie eine doppelte Sporen-

[1] Braun, a. a. O.

bildung in der Weise vorkommt, wie sie von R.[1]) und L.[2]) Pfeiffer beschrieben worden sind, Aimé Schneider[3]) wenigstens, einer unserer besten Kenner der Protozoen, kann sich der Ansicht nicht anschliessen, und meint, dass es sich stets um eine Mehrlingsinfection handele.

Gebhardt bildet in Fig. VI ungefähr in der Mitte ein Ei ab, in dem schon eine Zweitheilung der Eizelle erfolgt ist, während bei diesem Schnitt die Eizelle besonders sichtbar ist und nur wenige Dotterzellen zu sehen sind, ist bei anderen seiner angeblichen Coccidien das Verhältniss umgekehrt, man sieht wenig oder gar nichts von der Eizelle und sehr vielen Dotterzellen, so ist das Verhältniss in seiner Fig. VI, wo wir ein Ei vor uns haben, das scheinbar nur mit Dotterzellen gefüllt ist.

Nachdem Gebhardt nun einmal die Eier als Coccidiencysten gedeutet hatte, musste er nothgedrungen auch nach anderen Entwickelungsstadien suchen. Es würde nun zu weit führen, wäre zum Theil auch gar nicht möglich, alles das zu erklären, was Gebhardt als Entwickelungsstadien gesehen hat; man kann daraus entnehmen, wie leicht irgend welchen Zellbildungen Zwang angethan wird. Nur eins will ich noch erwähnen, das sind seine „rosettenartigen Körper"; es handelt sich dabei um eine Eizelle, an die sich Dotterzellen angelegt haben, die auf einem Schnitt diese „Rosetten" ergeben.

Nach all' dem Gesagten ist es wohl klar, dass die von Gebhardt beschriebenen Gebilde keine von Coccidien erzeugte Tumoren sind, sondern, dass wir es hier, um es noch einmal zu wiederholen, mit in die Magenwand eingeschlossenen Distomeen zu thun haben.

Der Werth dieser Ausführungen liegt nicht nur darin, dass der Nachweis gelungen ist, dass Distomeen als Tumoren und ihre Eier als Coccidien angesprochen worden sind; sondern auch darin, dass sie ein Licht auf die ganze Frage des Protozoen-

[1]) R. Pfeiffer, Beiträge zur Protozoen-Forschung. Die Coccidienkrankheit der Kaninchen. Berlin 1892.

[2]) L. Pfeiffer, Die Protozoen als Krankheitserreger. 2. Aufl. Jena 1892.

[3]) Aimé Schneider, Le cycle évolutif des coccidies et M. le docteur L. Pfeiffer. Tabl. zool. II. 1892. p. 105—111.

Parasitismus in Geschwülsten werfen, wozu doch vor allen Dingen die Arbeit Gebhardt's ein Beitrag sein sollte, der auch seinerseits die Perspective weiter eröffnen sollte, auf diesem Wege in der Aetiologie der Geschwülste vorwärts zu kommen.

Man muss Gebhardt zugestehen, in der Arbeit recht genaue Beobachtungen gemacht zu haben, und wenn trotz dieser ein derartiger Irrthum vorkommen kann, so wird man unwillkürlich skeptisch auch anderen Arbeiten gegenüber, die in demselben Sinne erscheinen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IX und X.

Fig. 1. Natürliche Grösse. „Tumor" des Pylorus in situ. Die Leber etwas in die Höhe gedrängt. Die Veränderungen beginnen am Mesenterialansatz. 8 „Höcker" sind zu zählen, nach dem Duodenum zu sieht man eine Delle, die Stelle, an der der Höcker incidirt und das Distomum herausgedrückt wurde.

Fig. 2. Etwa 20fache Vergrösserung. Querschnitt durch einen ganzen „Tumor". In der Muscularis liegen ziemlich dicht neben einander die Distomeen im Querschnitt; in ihnen „Hohlräume", Eileiter mit Eiern und Darm, ausserdem an einigen Stellen feste Organe. Die Gegend des Mesenterialansatzes ist frei. Pylorusschleimhaut ist intact, Pyloruslumen in keiner Weise beeinflusst.

Fig. 3. Etwa 40fache Vergrösserung. Querschnitt durch ein einzelnes Distomum. Die Eileiter sind in grosser Anzahl getroffen, am Rand ein Saugnapf mit der Saugöffnung im Längsschnitt getroffen; stark entwickelt. Längsmusculatur des Saugnapfes.

Fig. 4. Etwa 40fache Vergrösserung. Querschnitt durch ein einzelnes Distomum. Ganz ähnliches Bild, nur Saugnapf im Querschnitt getroffen, radiäre Anordnung seiner Musculatur, am Rand einige feste Organe.

Fig. 5. Etwa 240fache Vergrösserung. Querschnitt durch eine Randzone, ein Theil der Eileiter getroffen mit Eiern. Die äussere Körperhülle des Distomum, sodann die Zellschicht an der Muscularis der Magenwand, hohe stäbchenförmige Zellen.

Fig. 6 und 7 Coccidienbilder nach Aimé Schneider, bezw. Braun.

Fig. 6 a, b, c. Nach Aimé Schneider. Coccidien (Eimeria nepae) in Vorbereitung zur Sporulation. a Coccidium, die ganze Hülle ausfüllend. b im Kern treten einzelne Theile auf, die sich c abschnüren und mit Plasma umgeben: Sporoblasten.

Fig. 7 a, b, c. Nach Braun. Coccidium oviforme aus der Kaninchenleber, a die ganze Hülle ausfüllend, b in eine kernhaltige Kugel zusammengezogen, c in vier Sporen zerfallen.

Fig. 8 a und b. Aus Abbildungen Gebhardt's (Fig. 6 und 7). a Ei mit Eizellen und wenigen Dotterzellen. Die Eizelle hat sich schon einmal gefurcht. b Ei nur Dotterzellen enthaltend.

Die Mikrophotographien hat mir der Institutsdiener der königl. dermatolog. Universitätsklinik, Herr Hein, freundlichst angefertigt, die anderen Bilder habe ich angefertigt.

XXIV.

Zur Morphologie der extravasculären Gerinnung.

Von Prof. Dr. Julius Arnold in Heidelberg.

(Hierzu Taf. XI.)

Wie in früheren Mittheilungen [1]) nachgewiesen wurde, kommen an den rothen Blutkörpern unter verschiedenen Verhältnissen eigenartige Ausscheidungs- und Abschnürungsprozesse vor. Die Beobachtungen waren an lebenden und überlebenden, extra- und intravasculär gelegenen, Erythrocyten bei und ohne Zusatz verschiedener Salzlösungen angestellt und an conservirten Präparaten controlirt worden. — Ausser der Ausscheidung gelöster Stoffe erfolgt ein Austritt von „Körnern“, sowie eine Abschnürung grösserer und kleinerer Zellpartikelchen von wechselnder Form und Zusammensetzung. Ferner zerfallen aber die rothen Blutkörper in Fragmente und diese wieder unter gleichzeitigem Hämoglobinverlust in kleinere Bruchstücke, um sich schliesslich in feinkörnige Massen umzuwandeln.

Die Bedeutung dieser Vorgänge für die Ernährung der Ge-

[1]) J. Arnold, Zur Biologie der rothen Blutkörper. Münchener med. Wochenschr. No. 18. 1896. — Zur Morphologie und Biologie der rothen Blutkörper. Dieses Archiv. Bd. 145. 1896. — Die corpusculären Elemente des Froschblutes und das Verhalten bei der Gerinnung. Dieses Archiv. Bd. 148. 1897. — Ueber die Herkunft der Blutplättchen. Centralbl. für allgem. Pathologie. Bd. VIII. 1897.

webe unter normalen und pathologischen Verhältnissen ergiebt sich von selbst; sie müssen auf die Zusammensetzung der Gewebssäfte, der Transsudate und der Exsudate, sowie der Infiltrate von dem grössten Einflusse sein. Besonders beachtenswerth ist aber die Beziehung dieser Abschnürungs- und Zerschnürungsprozesse zu der Entstehung der Blutplättchen. Berechtigten schon die Beobachtungen an den lebenden und überlebenden, extravasculär gelegenen Erythrocyten zu einer solchen Vermuthung, so durfte die am Mesenterium von Warmblütern innerhalb der Gefässe an den rothen Blutkörpern wahrgenommene, durch Zerfall der letzteren vermittelte, Umwandlung in Blutplättchen als entscheidend angesehen werden. Dass Blutplättchen aus rothen Blutkörpern entstehen können, war damit nachgewiesen; selbstverständlich sollten damit andere Möglichkeiten nicht ausgeschlossen werden. An anderen Stellen habe ich die Geschichte der Entdeckung der Blutplättchen und die verschiedenen Anschauungen über ihre Provenienz, Zusammensetzung, weiteren Geschicke und Bedeutung berücksichtigt. Ich darf mich deshalb hier mit dem Hinweis auf die Rolle beschränken, welche sie bei der Gerinnung spielen sollen.

Die morphologischen Untersuchungen über Blutgerinnung hatten bisher mit der Schwierigkeit der Gewinnung eines geeigneten Objectes zu kämpfen. Die Aufgabe war eine etwas complicirte. Die Gerinnsel mussten innerhalb des Körpers entstanden sein, weil nur dann Rückschlüsse auf vitale Vorgänge zulässig waren. Die Lagerung der Bestandtheile des Gerinnsels musste die Wahrnehmung der an den corpusculären Elementen des Blutes sich abspielenden Vorgänge zulassen, sie durfte also keine zu dichte sein. Ferner sollte in den verschiedenen Phasen der Entstehung und weiteren Umwandlung der Gerinnsel deren Beobachtung in lebendem, überlebendem und conservirtem Zustande ermöglicht werden. Bei der Untersuchung von Gerinnseln zwischen Deckglas und Objectenträger oder im hängenden Tropfen wird abgesehen von anderen Fehlerquellen keinem dieser Erfordernisse entsprochen. Eberth[1]) hat das Verfahren angegeben, dass man einen Blutstropfen auf den Rand eines hohlgeschliffenen

[1]) Eberth und Schimmelbusch, Die Thrombose. Leipzig 1888.

Objectenträgers aufträgt und dann mittelst eines aufgelegten Deckglases über die Vertiefung wegschiebt. Man erhält bei Anwendung dieser Methode sehr fein ausgebreitete Gerinnsel in fädiger und membranöser Form; aber die Blutkörper sind so stark verändert, dass man über ihre Beziehung zu den Gerinnseln Aufschluss nicht erhält. Ranvier und Lilienfeld[1]) haben zwischen Objectenträger und Deckglas entstandene Gerinnsel ausgewaschen. Es ist an solchen Präparaten unmöglich, über das Verhalten insbesondere der rothen Blutkörper sich zu unterrichten, weil dieselben sehr starke Veränderungen erfahren[2]).

Bei den früheren Untersuchungen hatte sich die Verwendung von Hollunderplättchen, welche mit kleinen Blutstropfen beschickt, am Deckglas aufgehängt und in einer Glaskammer eingeschlossen worden waren, sehr bewährt. Es lag nahe, die Hollunderplättchen auch bei diesen Studien über Gerinnung zu verwerthen. Wollte man aber den oben angedeuteten Anforderungen gerecht werden, so durfte man sich nicht mit dem Auffangen von Blut und der Beobachtung der Gerinnungsvorgänge an solchen Präparaten begnügen, sondern es mussten die Hollunderplättchen in die Gewebe eingeführt werden, damit die Gerinnung innerhalb dieser sich vollziehe. Zu diesem Behufe machte ich bei Kaninchen und Meerschweinchen kleine Schnitte in die Haut, löste das Unterhautzellgewebe etwas ab, schob, sobald Blutung eingetreten war, die Hollunderplättchen in die so gebildete Tasche ein und verschloss die Wunde durch Serres fines. Nach 3, 4, 6, 8, 12, 18 und 24 Stunden nahm ich diese ab und zog die Plättchen heraus, um sie in einer durch Vaselin verschlossenen Glaskammer am Deckglas aufgehängt einer Beobachtung zu unterziehen oder aber sofort in Conservirungsflüssigkeit einzulegen. Da sehr feine Plättchen schon nach 12 Stunden ziemlich fest an der Wand der Gewebstasche haften und beim Entfernen zerreissen, empfiehlt es sich, mehrere Plättchen auf einander zu schichten und diesen Satz in das Unterhautzellgewebe einzu-

[1]) Lilienfeld, Hämatolog. Untersuchungen. Archiv für Anat. und Physiol. 1892 und Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 20. 1895.

[2]) Herr Dr. Franz Müller hat diese Methode geprüft und wird in seiner Arbeit „das morphologische Verhalten der Blutkörper und des Fibrins bei der vitalen Gerinnung“ über seine Erfahrungen berichten.

führen. Werden dieselben später von einander getrennt, so erhält man Objecte, welche mit den stärksten Vergrösserungen betrachtet werden können. Ueberdies zeigen die Maschen eine ungleiche, manche nur ein geringe Füllung mit Blut und Fibrin, was behufs der Feststellung gewisser Thatsachen sehr erwünscht ist; endlich ist wenigstens innerhalb der ersten Tage die Möglichkeit geboten, die Objecte, ja dasselbe Object, in lebendem und überlebendem, sowie in conservirtem Zustande zu untersuchen. Als Conservirungsflüssigkeiten haben sich am meisten bewährt: Osmiumsäure (1 pCt.), Müller-Sublimat (ohne Essigsäurezusatz) und Formaldehyd (4 pCt.); die Objecte werden nachträglich mit Alkohol (in steigender Concentration) behandelt und dann in Celloidin oder Paraffin eingebettet. Von Farben wurden Hämatoxylin-Eosin angewendet, ferner die Färbung nach van Gieson-Ernst, Eisenhämatoxylin nach Heidenhain und die Weigert'sche Nervenmarktinction, in den beiden letztgenannten Fällen mit und ohne nachträgliche Eosinfärbung. Ausserdem machte ich selbstverständlich ausgedehnten Gebrauch von der Weigert'schen Fibrinmethode und ihren verschiedenen Modificationen. —

Nach einigen Tagen lassen sich die Plättchen nicht mehr entfernen. Man muss sie dann, nachdem die Thiere zuvor durch Verbluten getödtet wurden, mit der Haut herausschneiden. Bei sehr langer Dauer der Versuche (3—4 Wochen) läuft man Gefahr, dass die Plättchen theilweise oder ganz nekrotisch abgestossen werden, die strengste aseptische Operationsweise schützt nicht vor solchen Misserfolgen. — Ich habe deshalb auch noch Versuche an Fröschen angestellt, denen ich mit Kaninchenblut beschickte Hollunderplättchen in die Lymphsäcke einschob, in welchen sie längere Zeit (bis zu 28 Tagen) liegen blieben. Dann wurden die Thiere lebend in die Conservirungsflüssigkeit geworfen und später die Plättchen nebst dem umgebenden Gewebe herausgeschnitten. Dass bei der Verwerthung gerade dieser Versuchsreihe Vorsicht geboten ist, dessen bin ich mir vollkommen bewusst.

Die oben geschilderten Methoden entsprechen den geltend gemachten Forderungen: die Gerinnungsvorgänge vollziehen sich innerhalb der Gewebe; es ist eine Beobachtung derselben in den

einzelnen Phasen der Gerinnung, sowie der späteren Umwandlung der Gerinnsel und ihrer Einschlüsse möglich; die Lagerung und Beziehung der corpusculären Elemente des Blutes zu einander und zu dem Fibrin erfahren keine Veränderung und es sind diese Gebilde in so dünnen Schichten angeordnet, dass man beliebige Vergrösserungen verwenden kann. — Durch die obigen Auseinandersetzungen über Methodik und Technik sollte nicht nur gezeigt werden, auf welche Weise die für derartige Untersuchungen geltend gemachten Forderungen erfüllt werden können; ich wollte auch eine Erklärung dafür geben, weshalb unsere Kenntnisse über die Morphologie der vitalen Gerinnung, diejenigen über die Veränderungen der corpusculären Elemente des Blutes insbesondere eine so lückenhafte und die betreffenden Anschauungen so controverse sind. Vielleicht darf ich hoffen, dass die Berechtigung der Forderungen und die Vorzüge der Methode Anerkennung finden und die letzteren bei Nachuntersuchungen zur Verwendung kommen. Ich glaube dann, wenn nicht eine baldige Verständigung über die schwebenden Fragen, jedenfalls eine Förderung derselben voraussagen zu dürfen.

Beobachtungen am lebenden und überlebenden Object.

Will man die Vorgänge in den ersten Phasen der Gerinnung, insbesondere die in dieser Zeit erfolgenden Veränderungen der rothen Blutkörper kennen lernen, so ist es erforderlich, schon nach wenigen (2—4—6) Stunden die Plättchen herauszunehmen und einer Beobachtung zu unterziehen. Nach dieser Zeit hat eine so ausgiebige Einwanderung von Leukocyten stattgefunden, dass die rothen Blutkörper, ihre Zerfallsprodukte und die Fibrinfäden durch die ersteren verdeckt werden.

Schon nach zwei Stunden zeigen die rothen Blutkörper bezüglich ihrer Grösse, Farbe und Form, sowie ihres Hämoglobingehaltes und ihrer Zusammensetzung überhaupt wesentliche Veränderungen. Ihre Grösse ist eine sehr verschiedene; die einen sind intensiv, die anderen stellenweise oder im Ganzen schwächer gefärbt. Wie ich früher betont habe, kommen solche Differenzen auch unter anderen Verhältnissen vor; bei den Gerinnungsvorgängen sind sie aber besonders auffallend. Nicht selten trifft man an ihnen eine feine Punktirung oder Körnelung;

manche scheinen grössere Körner oder Fädchen zu enthalten. Derartige Gebilde finden sich namentlich in den Blutkörperchenschatten, d. h. in solchen Formen, welche meistens unter Volumensabnahme einen Theil ihres Inhaltes abgegeben haben und in schwach gefärbte oder farblose Bläschen umgewandelt sind.

Bei der Volumensabnahme der Erythrocyten spielt aber ausser diesen Ausscheidungen gelöster Substanz der Austritt von freien „Körnern“, sowie die Abschnürung grösserer Zellpartikelchen, welche glänzende Körner bald enthalten, bald solcher entbehren, zweifellos eine Rolle. Den erst erwähnten Vorgang kann man an den rothen Blutkörpern auch unter solchen Verhältnissen direct beobachten; es werden an ihrer Oberfläche glänzende Punkte bemerkbar, die immer weiter hervortretend schliesslich von der Zelle unter lebhaft tanzenden und schwingenden Bewegungen sich trennen. Was die Abschnürungsvorgänge anbelangt, so trifft man in den Gerinnseln neben Stechapfel- und Maulbeerformen zahlreiche rothe Blutkörper, welche feinere und dickere Fortsätze entsenden. Diese laufen in grössere und kleinere, hämoglobinhaltige und hämoglobinlose, körnerführende und körnerlose Gebilde aus. Auch diese Abschnürungsvorgänge sind in Gerinnseln viel lebhafter als in frisch eingedeckten Präparaten; ich kann deshalb die Untersuchung solcher Objecte nicht dringend genug empfehlen. Dasselbe gilt von dem Zerfall der Erythrocyten im Ganzen, wie er früher ausführlich geschildert wurde. Derselbe beginnt mit dem Auftreten buckelförmiger Erhebungen an den rothen Blutkörpern und schliesst mit der Durchschnürung zwischen diesen ab. Zu Anfang sind die abgetrennten Partikelchen noch hämoglobinhaltig und geben sich als Bruchstücke von Erythrocyten zu erkennen, später verlieren sie ihr Hämoglobin, werden mehr körnig und täuschen dann leicht Zerfallsprodukte von Leukocyten vor. Ich darf in dieser Hinsicht auf die früheren Mittheilungen (a. a. O.) verweisen.

Auch über die Beziehung dieser Abschnürungsvorgänge zu der Entstehung von Blutplättchen erhält man an solchen Objecten genügenden Aufschluss. Man kann sehen, wie die abgetrennten Gebilde, seien sie nun hämoglobinhaltig oder hämoglobinlos, namentlich auf den Scheidewänden der Hollunder-

maschen sich ansammeln, zusammenballen und schliesslich in körnige Massen zerfallen, welche gut erhaltene Leukocyten und Erythrocyten, sowie Fragmente solcher einschliessen. Die Vorgänge haben sehr viel Aehnlichkeit mit den an der lebenden Gefässwand beobachteten [1]).

Die geschilderten Befunde erachte ich deshalb als besonders bedeutungsvoll, weil sie bewiesen, was übrigens aus meinen früheren Beobachtungen schon hervorging, dass diese Ausscheidungs- und Abschnürungsvorgänge nicht nur bei Anwendung von Reagentien, sondern auch ohne solche Einwirkungen als vitale innerhalb des Körpers sich vollziehen. Ich muss dies namentlich Notthaft [2]) gegenüber betonen, der nach Zusatz verschiedener Reagentien an den rothen Blutkörpern auftretende Zerfallserscheinungen als Kunstprodukte beschreibt und daraus Schlüsse zieht, welche er auch auf meine Mittheilungen anwendet. Sollten diese Formen wirklich Uebereinstimmung zeigen, so würde man nur zu der Folgerung berechtigt sein, dass bei Anwendung von Reagentien ähnliche Veränderungen an den rothen Blutkörpern vorkommen, wie bei den in Rede stehenden vitalen Prozessen. Das war auch der Schluss, welchen ich aus den an Jodkalipräparaten angestellten Beobachtungen gezogen habe; es wurde von mir ausführlich erörtert, warum ich Bedenken trage, die an den rothen Blutkörpern in 10procentiger Jodkalilösung sich abspielenden Vorgänge als vitale aufzufassen. Entscheidend dafür, dass solche Abschnürungen in vivo vorkommen, waren die Wahrnehmungen an lebenden und überlebenden, namentlich intravasculär gelegenen rothen Blutkörpern, an welch' letzteren alle Stadien des Zerfalls und alle Phasen der Umwandlung in Blutplättchen nachgewiesen werden konnten. Offenbar liegt ein Missverständniss vor, wenn Notthaft sich schliesslich mit folgenden Worten äussert. „Arnold hat frischgelassenes Blut mit 10-procentiger Jodkalilösung behandelt. Er hat dann amöbenartige (?) Bewegungen der rothen Blutzellen und — ähnlich wie ich — Abschnürung und Blutplättchenbildung gesehen. Er fasst nun den

[1]) J. Arnold, Ueber die Herkunft der Blutplättchen. Centralbl. für allgem. Path. und path. Anat. Bd. VIII. 1897.

[2]) Notthaft, Ueber Kunstprodukte aus rothen Blutkörperchen. Münch. med. Wochenschr. No. 28. 1897.

ganzen Experimentalvorgang als einen biologischen Vorgang auf; er schliesst, dass die Blutplättchen lediglich Abschnürungsformen der rothen Blutkörper seien. Nach dem, was ich gesehen, kann ich die Meinung dieses Autors nicht theilen. Wenn thatsächlich die Blutplättchen durch „Abschnürung“ entstehen sollten, so entstehen sie eben dann in diesem Falle nicht in Folge eines höheren biologischen Vorganges, sondern lediglich in Folge chemisch-physikalisch sich abspielender Degenerationsprozesse, welche im einen Fall das chemische Agens des Experimenteurs, im anderen Fall ein unbekanntes X im Körper hervorruft.“ Weiter oben betont Notthaft, wie nahe biologische und chemisch-physikalische Vorgänge bei einander liegen. — Berücksichtigt man den Einfluss von chemischen Agentien, z. B. Kochsalzlösungen, auf lebende Zellen, Wanderzellen insbesondere, so kann man dem nur beipflichten und in der Aufstellung eines solchen Gegensatzes nicht vorsichtig genug sein. Ich wollte meine Mittheilungen so verstanden wissen, dass die rothen Blutkörper innerhalb der lebenden Gewebe derartige Abscheidungs- und Abschnürungsvorgänge darbieten; ob diese auf eine selbständige Action der Zellen zu beziehen sind, liess ich, das Für und Wider erörternd, unentschieden. Dass die Abschnürungen bei gewissen, vielleicht in senilem oder sonst wie verändertem Zustande sich befindenden Blutkörpern mindestens rascher und häufiger als bei anderen vorkommen, wurde von mir mehrfach hervorgehoben, ebenso die Thatsache, dass diese Vorgänge von einem Zerfall der rothen Blutkörper gefolgt werden. — Selbst wenn man das Vorkommen von Blutkörperchenschatten, Mikrocyten, Poikilocyten, Blutplättchen und freien Körnern im circulirenden Blute in Abrede stellen und sie als Erzeugnisse der Untersuchungsmethoden ansprechen wollte, verdienten diese „Kunstprodukte“ nicht nur von Seiten der Experimentatoren, sondern auch der Kliniker volle Beachtung, weil ihr an bestimmte Bedingungen gebundenes Auftreten wichtige biologische Veränderungen der rothen Blutkörper anzeigte.

Wie oben erwähnt, treten schon nach 2 Stunden vereinzelte, nach 4 Stunden zahlreiche Wanderzellen in den Hollundermaschen auf. Es überwiegen solche mit polymorphen Kernen; die mit einfachen bläschenförmigen Kernen ausgestatteten sind

seltener, fehlen aber niemals ganz. Ausserdem finden sich nach so kurzer Zeit spindelförmige und verästigte Zellen, welche in Fäden auslaufen und mittelst dieser über die Hollundermaschen weggespannt sind, ihre Unterscheidung von Fibrinfäden ist zuweilen sehr schwierig. — Zerfallserscheinungen habe ich in dieser Phase der Gerinnung, auch wenn schon sehr ausgiebige Gerinnsel vorhanden waren, nur vereinzelt beobachtet; dann und wann die Ausstossung oder Abtrennung einzelner Körnchen, namentlich so lange die amöboiden Bewegungen noch lebhafter waren; aber sonst liessen sich weder am Protoplasma, noch am Kern der Leukocyten Veränderungen erkennen.

Hyaline Massen, sowie bandartiges und fädiges Fibrin erfüllen und überspannen die Hollundermaschen. Die bald dickeren, bald dünneren Fibrinfäden boten ein verschiedenes Verhalten dar; die einen erschienen ganz homogen, glänzend und glatt, die anderen zeigten eine Unterbrechung durch glänzende Körner, welche ihnen seitlich anlagen oder ihren Verlauf unterbrachen; zuweilen machten die Fäden den Eindruck, als ob sie hauptsächlich aus Körnern aufgebaut wären. Häufig sind rothe Blutkörper, Blutkörperchenschatten und -Fragmente, sowie Blutplättchen in die Fibrinmassen eingebettet; eine innigere Beziehung zwischen diesen Bestandtheilen des Gerinnsels vermochte ich aber nicht nachzuweisen. Anderemale macht es den Eindruck, als ob namentlich die Blutkörperchenfragmente und die Blutplättchen den Verlauf der Fibrinfäden unterbrächen, in deren Netz eingebettet wären oder die letzteren von ihnen ausgingen. Auch an einzelnen mehr oder weniger gut erhaltenen rothen Blutkörpern hängen manchmal kürzere oder längere Fäden, als ob sie aus ihnen ausgetreten wären. Wiederholt habe ich beobachtet, dass auch an Wanderzellen solche Fäden haften, namentlich wenn sie stark gezackt sind. Sind die Fäden sehr zahlreich, so kann auf diese Weise das Bild der sog. Plasmoschise entstehen; allerdings waren an den Kernen weder in Bezug auf Lage, noch Struktur Veränderungen, welche auf eine Degeneration hindeuteten, festzustellen. Vielmehr habe ich an solchen Zellen, die überhaupt seltene Vorkommnisse sind, unter Zurücklassung der Fäden amöboide Bewegungen wahrgenommen. Auf die Möglichkeit der Verwechslung von Fibrinfäden

mit langen und feinen Zellausläufern habe ich oben aufmerksam gemacht.

Hervorheben muss ich noch, dass manche Maschen nur spärliche rothe Blutkörper und Leukocyten, dagegen massenhaft Fibrin enthalten; ja in einigen fibrinhaltigen Maschen habe ich Zellen und Zellfragmente vollständig vermisst; gewöhnlich finden sich aber körnige Massen, Blutplättchenhaufen und Fragmente rother Blutkörper mindestens auf den Scheidewänden der Hollundermaschen.

Wie beim Frosch, so trifft man auch beim Meerschweinchen und Kaninchen nach wenigen Stunden mehrkernige Zellen, welche rothe Blutkörper und Fragmente solcher einschlossen; auch manche einkernige Leukocyten schienen solche Gebilde, sowie glänzende Körner zu enthalten.

Nach 12—24 Stunden hat die Zahl der veränderten rothen Blutkörper, der Fragmente, Blutkörperchenschatten und Blutplättchen zugenommen; immer sind aber noch mehr oder weniger gut erhaltene rothe Blutkörper in grosser Zahl vorhanden. Die Wanderzellen sind beträchtlich vermehrt, lassen aber Zerfallserscheinungen wenigstens in ausgiebigerem Maasse immer noch vermissen, auch das Fibrin hat zugenommen.

Da die Beobachtung der Plättchen in lebendem und überlebendem Zustande in den folgenden Tagen aus den oben angegebenen Gründen auf Schwierigkeiten stiess, will ich diese Verhältnisse nach den Befunden an conservirten Objecten schildern.

Beobachtungen am conservirten Object.

Die am lebenden und überlebenden Object erhobenen Befunde sind am conservirten sehr leicht zu bestätigen. — Neben runden rothen Blutkörpern trifft man napf-, maulbeer- und stechapfelförmige, neben normal grossen und vielleicht vergrösserten kleine, neben homogenen eigenthümlich punktirte gekörnte oder fädige Gebilde enthaltende. Blutkörperchenschatten, Blutkörperchenfragmente, Blutplättchen und freie Körner sind in grosser Zahl vorhanden. Die Blutkörperchenschatten treten namentlich an Formolpräparaten deutlich hervor und erscheinen zahlreicher, weil sie am lebenden Object schwieriger sich nach-

weisen lassen. Dass vielleicht einzelne Schatten auf die Einwirkung des Formols zurückzuführen sind, ist nicht auszuschliessen; jedenfalls scheinen Osmiumsäure und Müller-Sublimat eine solche Veränderung der rothen Blutkörper nicht zur Folge zu haben. Ist es auch schwierig, über diese Verhältnisse ein Urtheil sich zu bilden, so viel darf man behaupten, dass das Vorkommen zahlreicher Blutkörperchenschatten in den Gerinnseln feststeht; sie fehlen niemals weder am frischen, noch am conservirten Object und es ergeben sich bezüglich ihrer Zahl Unterschiede, welche nicht ausschliesslich auf die angewandten Untersuchungsmethoden sich zurückführen lassen. Dasselbe gilt von den Blutkörperchenfragmenten, Blutplättchen und freien Körnern.

An Präparaten, welche nach van Gieson-Ernst gefärbt sind, tritt nicht nur der Unterschied in der Grösse, Form und Struktur, sondern auch der in der Farbe bei den einzelnen rothen Blutkörpern sehr deutlich hervor. Während die Mehrzahl dieser durch Pikrin gelb gefärbt ist, haben andere eine röthliche, offenbar vom Säurefuchsin herrührende, bald gleichmässig, bald ungleichmässig über dieselben vertheilte Farbe angenommen; auch die Blutkörperschatten, Blutkörperchenfragmente und Blutplättchen sind zuweilen röthlich tingirt. Die ersteren enthalten manchmal Fäden, sowie grössere und kleinere central oder peripherisch gelegene Körner, welche, wie manche Fibrinfäden, ein mehr bräunliches Colorit besitzen; andere Fibrinfäden lassen eine Färbung vermissen. Auch an solchen Objecten stellen sich diese theils als homogene glänzende Gebilde dar, theils sind ihnen Körner seitlich aufgelagert oder aber diese unterbrechen den Verlauf der Fäden, als ob sie einen wichtigen Bestandtheil derselben ausmachten. Dasselbe Verhältniss an den Fibrinfäden können die Blutplättchen, Blutkörperchenschatten und Blutkörperchenfragmente darbieten, während sie anderemale gar keine Beziehung an den Fibrinfäden aufweisen.

An dem Protoplasma und den Kernen der Wanderzellen konnte ich Veränderungen in dieser Zeit nur vereinzelt wahrnehmen, mochten die Objecte in Formol, Müller-Sublimat oder Osmiumsäure conservirt sein; Plasma und Kerne traten deutlich hervor und es schien ihre Struktur normal zu sein.

Bei der Tinction mit Eisenhämatoxylin - Eosin zeigen die

rothen Blutkörper gleichfalls ein ganz verschiedenes Verhalten; manche sind gleichmässig blauschwarz, andere im Centrum schwarz, an der Peripherie roth, wiederum andere ganz roth gefärbt (Taf. XI. Fig. 1, 2, 3). Die letzteren enthalten nicht selten im Centrum oder an der Peripherie gelegene blauschwarze Körner, Kugeln oder Fädchen; selbstverständlich darf man sich nicht durch Fortsätze täuschen lassen, die manchmal gleichfalls dunkler gefärbt sind (Fig. 2 und 3). Bei der Beurtheilung dieser Befunde muss berücksichtigt werden, dass manche derselben vielleicht auf eine verschiedengradige Differenzirung zu beziehen sind; da aber unmittelbar neben einander gelegene rothe Blutkörper ein abweichendes Verhalten darbieten, ist eine Verschiedenheit in Bezug auf den Bau und vielleicht auch die chemische Zusammensetzung als möglich zuzulassen. Die Blutkörperchenfragmente sind gleichfalls bald schwarzblau, bald roth gefärbt oder zeigen Uebergänge dieser Farbentöne (Fig. 1, 3 und 5). Die gewöhnlich röthlich gefärbten Blutplättchen enthalten häufig einzelne oder mehrere dunkel gefärbte Körner; besonders deutlich sind diese an Müller-Sublimatpräparaten bei der Färbung nach der Weigert'schen Nervenmarkmethode; dasselbe gilt von den freien Körnern. Die Fibrinfäden erscheinen bald grau, bald roth.

Sehr viel Sorgfalt und Zeit habe ich verwandt auf die Behandlung solcher Präparate, welche in Alkohol, Formol oder Müller-Sublimat gehärtet waren, nach der Weigert'schen Fibrinmethode, bezw. deren Modificationen [1]. Auch in diesem Falle zeigten die rothen Blutkörper an dem gleichen Object ein ganz verschiedenes Verhalten. Die einen entfärbten sich vollständig, die anderen theilweise, sei es im Centrum, sei es an der Peripherie; an den stechapfel- und maulbeerförmigen Blutkörpern sind die Fortsätze bald gefärbt, bald ungefärbt (Fig. 4). Auch hier trifft man im Inneren theils central, theils peripherisch gelegene blau gefärbte Körner, Kugeln und Fäden. Namentlich an Müller-Sublimatpräparaten erscheinen die Blutkörperschatten und Blutplättchen oft ganz oder theilweise blau oder sie enthielten blaue Körner; ebensolche finden sich auch frei vor (Fig. 5).

[1]) J. Arnold, Die corpusculären Gebilde des Froschblutes und ihr Verhalten bei der Gerinnung. Dieses Archiv. Bd. 148. S. 495 u. f. 1897.

Auch die Ausläufer der Leukocyten boten zuweilen eine blaue Tinction dar. Ein sehr verschiedenes Verhalten zeigten sowohl die glatten, als auch die körnigen Fibrinfäden, indem sie bald intensiv, bald schwach, bald gar nicht gefärbt waren und zwar an demselben Object und in unmittelbarer Nachbarschaft. Man vergleiche in dieser Hinsicht meine früheren Mittheilungen.

Wie bei den Froschversuchen so zeigten auch bei diesen einzelne, namentlich polymorphkernige Wanderzellen bei Anwendung der Fibrinmethode eine deutliche blaue Granulirung; nach 24 Stunden finden sich solche Zellen in grosser Zahl. Die Granula sind bald spärlicher, bald liegen sie dichter. Färbt man mit saurem Hämatoxylin-Eosin (Ehrlich), dann nehmen die einen die Eosinfarbe an, die anderen nicht. Tritt später ein Zerfall der Wanderzellen ein, so verschwindet die Granulirung wieder.

Die weiteren Metamorphosen der Gerinnsel habe ich an solchen Plättchen bis zu Ende der 4. Woche verfolgt.

In den ersten Tagen nimmt die Zahl der gut erhaltenen rothen Blutkörper noch ab, die der Blutkörperfragmente, Blutkörperchenschatten, Blutplättchen und freien Körner noch zu. Doch habe ich noch nach 24 Tagen ziemlich gut erhaltene rothe Blutkörper, namentlich in den die Plättchen umhüllenden Gerinnseln beobachtet. — Schon nach 24 Stunden hat, wie oben erwähnt wurde, eine ausgiebige Einwanderung von Zellen sich vollzogen, die in den nächsten Tagen zunehmend eine mehr oder weniger vollständige Anfüllung der Hollundermaschen bedingte. Vom 4. Tage an werden die Zerfallserscheinungen, welche in der ersten Zeit nur vereinzelt vorkommen, zahlreicher (Fig. 5). Das Zellplasma verliert seine körnige Beschaffenheit, es treten helle bläschenförmige Gebilde aus denselben hervor und es lösen sich einzelne Körnchen und Häufchen solcher, sowie grösserer Partikelchen von ihm ab (Fig. 5); auch Vacuolen treten auf. — In einer früheren Arbeit[1]) habe ich die verschie-

[1]) J. Arnold, Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv für mikrosk. Anat. Bd. 30. 1887.

denen Formen der Kerndegeneration ausführlich beschrieben; es sei deshalb hier nur hervorgehoben, dass, um mich der modernen Ausdrücke zu bedienen, alle Formen der Karyolyse und Karyorhexis mit partieller und totaler Hyperchromatose, sowie ohne solche, ferner reine Pyknose (Schmaus und Albrecht)[1]) vorkommen. Auch Abschnürung kleiner Chromatinkörner einschliessender Zellpartikel, sowie Ausstossung von Chromatinkörnern habe ich beobachtet. Diese von den Leukocyten abgeschnürten Körner enthaltenden Gebilde sind schliesslich von den Fragmenten der rothen Blutkörper und den aus ihnen hervorgegangenen Blutplättchen nicht mehr zu unterscheiden. Die Aehnlichkeit wird noch dadurch erhöht, dass um beide Arten von Plättchenhaufen Fibrinfäden radiär sich gruppiren können. In grösserer Menge treten die ersteren aber immer erst vom 4. Tage an auf, während die letzteren schon in den ersten Stunden sehr zahlreich vorhanden sind.

Dass schon nach 3—6 Stunden vielkernige, sowie spindelförmige und verästigte Zellen getroffen werden, habe ich oben erwähnt; schliesslich werden die Hollundermaschen vollständig mit Zellen der verschiedensten Form und Art erfüllt. Es gleichen in dieser Hinsicht die Befunde bei Warmblütern vollkommen denjenigen bei Fröschen, wie sie früher (a. a. O.) ausführlich dargestellt wurden; nur spielen die Degenerationsvorgänge eine grössere Rolle, was in Anbetracht der weniger günstigen Verhältnisse, der so häufig auftretenden Nekroseerscheinungen insbesondere, leicht verständlich ist[2]).

[1]) Schmaus und Albrecht, Ueber Karyorhexis. Dieses Archiv. Bd. 138. Suppl. 1895.

[2]) Von besonderer Bedeutung dünkt mir der Befund von vielkernigen Zellen einerseits, spindelförmigen und verästigten andererseits in einer solch' frühen Zeit, dass diese Formen nur als Umwandlungsprodukte von Wanderzellen angesehen werden können. Diese wichtige Thatsache ist den meisten Beobachtern entgangen, weil sie mit der Untersuchung ihrer Objecte erst begannen, wenn in Folge massenhafter Einwanderung die Maschen schon stark überfüllt waren. Ueberdies halte ich die Versuchsanordnung, bei welcher die Fremdkörper in die Bauchhöhle eingeführt werden, wegen der drohenden Infection vom Darme aus, für weniger günstig. Auch der Verwendung von Hollunderplättchen möchte ich das Wort reden; man kann beliebig feine Plätt-

Welche Rolle spielen die corpusculären Elemente des Blutes bei der Gerinnung?

Die Fragestellung war früher die, ob bei der Gerinnung die rothen oder die weissen Blutkörper mehr betheiligt sind. Nach der Entdeckung der Blutplättchen hat man, der Autorität Bizzozero's folgend, diesen eine hervorragende Rolle zugeschrieben. Diese Anschauung war so lange von entscheidender Bedeutung, als den Blutplättchen die Eigenschaft selbständiger Gebilde zuerkannt wurde. Sobald man diese ihnen absprach und sie als Abkömmlinge der rothen oder weissen Blutkörper ansah, trat die frühere Fragestellung wieder in ihr Recht. Als jetzt gangbarste Anschauung darf man wohl diejenige bezeichnen, derzufolge die Leukocyten bei der Gerinnung am meisten bethätigt

chen in die Lymphsäcke einschieben; eine gründliche Desinfection genügt, complicirte Vorbereitungen, wie bei den Schwammstücken, sind nicht erforderlich. Wie ich früher schon betonte, wird durch den Nachweis, dass vielkernige, sowie spindelförmige und verästigte Zellen so frühzeitig auftreten, ihre Entstehung aus hämatogenen Wanderzellen sehr wahrscheinlich, wenn auch die Betheiligung von histiogenen Wanderzellen nicht auszuschliessen ist, da wir keine Merkmale besitzen, welche eine Unterscheidung beider Arten von Wanderzellen und ihrer weiteren Umwandlungsformen ermöglichen. Ich glaube diesen Gesichtspunkt hervorheben zu sollen, weil seine Bedeutung in den neueren Arbeiten nicht genügend gewürdigt wird. — Es ist nicht in Abrede zu stellen, dass unter gewissen Verhältnissen eine discontinuirliche Entwickelung von vielkernigen Zellen, sowie spindelförmigen und verästigten Zellen stattfindet. Da wir die weiteren Umwandlungsformen von hämatogenen und histiogenen Wanderzellen zur Zeit nicht zu unterscheiden vermögen, kann die Betheiligung der ersteren an der Entstehung solcher Zellarten nicht ausgeschlossen werden; wie viele von diesen fortschreitend sich entwickeln, wie viele zu Grunde gehen, ist nicht zu entscheiden. Das ist mein Standpunkt in dieser Frage. — Ich bin auch heute noch der Meinung, dass neben den fixen Gewebszellen histiogene und hämatogene Wanderzellen an dem Aufbau des Granulationsgewebes betheiligt sind. Welche weiteren Geschicke die letzteren durchmachen, darüber dürfen wir erst dann wirklichen Aufschluss erwarten, wenn es geglückt sein wird, untrügerische Unterscheidungsmerkmale zwischen beiden Formen aufzudecken. Bei einer anderen Gelegenheit ausführlicher auf diesen Gegenstand zurückzukommen, behalte ich mir vor.

seien. — Eberth und Schimmelbusch betrachten die Abscheidung des fädigen Fibrins als einen Krystallisationsprozess. Die Anordnung der einzelnen Krystalle ist ihrer Ansicht nach von den körperlichen Elementen des Blutes unabhängig.

Für die Bethätigung der rothen Blutkörper bei der Gerinnung sind in der neueren Zeit hauptsächlich vom morphologischen Standpunkte aus — dieser kommt für uns ausschliesslich in Betracht — Mosso[1]) und Wlassow[2]) eingetreten. — Mosso betont, dass bei der Blutgerinnung die rothen Blutkörper die wichtigsten Factoren seien. Während ein Zerfall der weissen Blutkörper nicht nachgewiesen werden konnte, verändern sich die rothen sehr rasch, werden gezackt, später schwellen sie an und verblassen. Ihre Widerstandskraft nimmt in demselben Momente ab, als sie zackig werden. Einwirkungen, welche den Zerfall der rothen Blutkörper hintan halten, verzögern auch die Gerinnung. Eine grosse Rolle spielt der Contact derselben mit der Wand des Gefässes, in welchem Blut aufgefangen wird. Lässt man einige Tropfen nach der sog. Selectionsmethode bereiteten Pferdeblutes in einen mit proplastischer Flüssigkeit gefüllten Cylinder einträufeln, so geht das Blut durch die ganze Höhe der Flüssigkeitsschicht, ohne sich mit ihr zu vermengen und ohne sie roth zu färben, durch und schlägt sich am Boden nieder. Nach 24 Stunden ist noch keine Gerinnung eingetreten. Schüttelt man das Gemisch mit Schrotkörnern, so erfolgt sofort Gerinnung. Dieselbe tritt gleichfalls ein, wenn man das Blut an der Wand des Glascylinders herabgleiten lässt. — Wlassow betont gegenüber Bizzozero, dass beim Schlagen des Blutes mit Celloidinstäbchen auf denselben eine Schicht in verschiedenen Phasen des Zerfalles befindlicher rother Blutkörper und Blutkörperchenschatten sich absetze. Leukocyten finden sich nur in geringer Zahl und lassen keine bemerkenswerthen morphologischen Veränderungen erkennen. Eine solche Destruction der rothen Blutkörper, sich äussernd in der Ausscheidung einer feinkörnigen oder homogenen Substanz, welche tinctoriell wie

[1]) **Mosso**, Die Umwandlung der rothen Blutkörperchen u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 109. 1887.

[2]) **Wlassow**, Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung. **Ziegler's** Beiträge. Bd. XV. 1894.

Fibrinfädchen und Blutplättchen sich verhalten, hat er auch an intravasculären Thromben beobachtet. — Wlassow unterscheidet zweierlei Fibrinfäden: 1) als lange, homogene, gleichmässige Fäden sich darstellende, welche aus dem Plasma ausgeschieden werden und sich mit Gentianaviolett bald dunkel, bald blass, bald gar nicht färben, 2) complicirte Fäden, welche gewöhnlich als kurze Gebilde von verschiedener Dicke und Gestalt sich darstellen, aus Blutplättchen und Körnern bestehen, zwischen denen Fibrinfäden ausgespannt sind. Die Zusammensetzung dieser blauviolett gefärbten Gebilde ist complicirt, indem sich die eine Substanz mit Gentianaviolett, die andere mit Alauncarmin tingirt. Während somit die rothen Blutkörper als sehr labile Gebilde sich herausstellen, konnte Wlassow an den Leukocyten keine Veränderungen nachweisen. Dass Wlassow die Blutplättchen als Zerfallsprodukte der rothen Blutkörper anspricht, wurde schon früher hervorgehoben. Die Spaltung und Abtrennung des Nucleoalbumins wird als Erythroschisis der Auflösung — Erythrolysis — gegenüber gestellt. Der Unterschied zwischen der selbständigen und beschleunigten Gerinnung soll darin bestehen, dass bei der ersteren nur die plättchenbildenden, bezw. senilen Erythrocyten eine Plasmoschise erfahren, wobei sie bei Einwirkung der Adhäsion gewöhnlich zu Blutplättchen werden, während bei letzterer auch viele anderen rothen Blutkörper in Folge des Schlagens mit einem Fremdkörper zerstört werden und dem Plasma ihren nucleoalbuminen Bestandtheil abgeben. Wlassow folgert aus seinen Untersuchungen, dass sowohl die Bildung der Blutplättchen und des Thrombus, als die intra- und extravasculäre Gerinnung des Blutes mit dem Prozess der Erythroschisis und Erythrolysis zusammenhängt.

Meine Beobachtungen lehren, dass bei der innerhalb der Gewebe sich vollziehenden extravasculären Gerinnung die rothen Blutkörper in Bezug auf Grösse und Form Veränderungen eingehen, welche zunächst auf eine Ausscheidung gelöster Substanzen zu beziehen sind. Der Befund geronnener Substanz in der Umgebung der rothen Blutkörper bei gleichzeitiger Verkleinerung und verschieden weit vorgeschrittener Schattenbildung sprechen dafür. Dabei kommen eigenthümliche Veränderungen vor, die einen werden fein punctirt, in den

anderen kommen Körner und Fäden zum Vorschein, wiederum anderen liegen Körner und Fäden aussen auf. Ihr tinctorielles Verhalten wird gleichfalls ein anderes den oben angegebenen Tinctionsverfahren, insbesondere der Fibrinmethode gegenüber.

Ein anderer Vorgang ist der Austritt von glänzenden Körnern; dieselben stimmen mit extracellulär gelegenen, sowie mit solchen überein, welche den Fibrinfäden theils anliegen, theils in dieselben eingebettet sind; ja manche Fäden scheinen hauptsächlich aus solchen Körnern zu bestehen. Bei der Tinction mit Eisenhämatoxylin oder nach der Weigert'schen Nervenmarkmethode oder Fibrinmethode erscheinen manche dieser Körner gefärbt, andere nicht.

Der dritte Vorgang ist die Abschnürung grösserer und kleinerer Zellpartikelchen, welche theils Körner einschliessen, theils solcher entbehren, bald hämoglobinhaltig, bald hämoglobinlos sind, Anfangs homogen aussehen, später aber blass und körnig werden, um schliesslich in feinkörnige Massen zu zerfallen. Auch sie zeigen den genannten Tinctionsmethoden gegenüber ein verschiedenes Verhalten.

Endlich muss ich noch des Zerfalls der rothen Blutkörper gleichzeitig in mehrere Fragmente gedenken, welche tinctoriell und betreffs ihrer weiteren Geschicke mit den eben erwähnten Formen übereinstimmen.

Vermittelt durch diese Vorgänge entstehen nicht nur die Maulbeer- und Stechapfelformen, sondern auch die Blutkörperchenfragmente, Blutkörperchenschatten, Blutplättchen und freien Körner. Sie fehlen niemals, mag man die Gerinnung innerhalb der Gewebe sich vollziehen oder einen Bluttropfen auf der Glasplatte gerinnen lassen oder mit Glaswolle in Beziehung bringen. In dem letzteren Falle zeigen sich die Glasfäden mit feinkörniger Masse, Trümmern von rothen Blutkörpern, Blutplättchen und Fibrin belegt; Leukocyten werden häufig vollkommen vermisst; wenn sie vorhanden waren, schienen sie ganz gut erhalten zu sein. — Die geschilderten Veränderungen erfolgen so constant, so rasch und in so frühen Phasen der Gerinnung, dass ihre Beziehung zu dieser nicht zu verkennen ist. Gerade aus der Schnelligkeit, mit der sie sich abspielen, erklärt sich das bei den Gerinnungsvorgängen immer betonte momentane

Eintreten. Bei allen Versuchen trifft man neben zerfallenen rothen Blutkörpern gut erhaltene; ob die ersteren als bestimmte Arten von Erythrocyten oder senile Formen anzusprechen sind, lässt sich zur Zeit nicht entscheiden. Jedenfalls erfolgen solche Umwandlungen auch noch in späteren Phasen der Gerinnung. — Bizzozero hat die interessante Beobachtung gemacht, dass bei Hunden nach mehrfachen Blutentziehungen und Wiederinjection des defibrinirten Blutes in die Blutbahn ein nahezu plättchenfreier Zustand des Blutes erreicht werden kann, wobei dasselbe fast ungerinnbar wird. Aus dem verhältnissmässig raschen Wiedererscheinen der Plättchen schliesst er auf eine Regeneration derselben. Meine Deutung dieser Thatsachen ist die, dass die rothen Blutkörper nach dieser Zeit wieder in die Phase ihrer Entwickelung eingetreten sind, in welcher eine Umwandlung in Blutplättchen stattfindet.

Soweit die Meinungen der Biologen über die Gerinnungsvorgänge auseinandergehen, über ein Postulat — den Zerfall von Zellen — ist eine Verständigung erzielt. Ich glaube, dass die an den rothen Blutkörperchen geschilderten Vorgänge diesem Postulate gerecht werden, namentlich wenn sich die von mir vertretene Anschauung, dass bei dem Zerfall nucleoalbumine Bestandtheile frei werden, bestätigt.

Welche Vorstellung soll man sich über die Beziehung der an den rothen Blutkörpern sich abspielenden Ausscheidungs- und Abschnürungsvorgänge zu der Gerinnung machen? Wie oben erwähnt wurde, kommen an den rothen Blutkörpern Bilder vor, welche an diejenigen der Plasmoschise erinnern, so an den nach der Eberth'schen Methode hergestellten Präparaten. Aber auch an den Hollundermaschen trifft man Blutkörperchenfragmente, Blutkörperchenschatten und Haufen von Blutplättchen mit radiärer Aufstellung von Fibrinfäden (Fig. 6 und 7). Diese Befunde könnte man sich so deuten, dass es sich um einen Zerfall des Protoplasmas der rothen Blutkörper und eine unmittelbare Umwandlung desselben in Fibrinfäden handle. Eine andere Vorstellung wäre die, dass die Fibrinfäden von aussen an die zerfallenden Gebilde sich angelegt hätten. Berücksichtigt man die Unbeständigkeit dieser Bilder, die an zahlreichen Präparaten vollständig fehlen können, an sehr vielen nur ver-

einzelt vorkommen, so dürfte die zuletzt angedeutete Auffassung als die sachentsprechendere erscheinen. Die Befunde von rothen Blutkörperchen und Blutkörperchenfragmenten, an welchen Fibrinfäden haften, sowie diejenigen von Körnern, welche seitlich den Fibrinfäden anliegen oder ihren Verlauf unterbrechen oder von Fibrinnetzen, in welche Blutkörperchenschatten und Körner eingebettet sind, verstehe ich in diesem Sinne. Dass die Fibrinfäden aus einer directen Umwandlung der Zellbestandtheile, aus einer Art fibrinoider Degeneration der Zellen hervorgegangen wären, ist mir aber ferner deshalb unwahrscheinlich, weil sehr viele Fibrinfäden solche Beziehungen zu rothen Blutkörperchen nicht erkennen lassen und weil ganze Hollundermaschen mit Fibrin gefüllt sein können, ohne dass sie rothe Blutkörper oder Bruchtheile solcher enthalten; allerdings darf aus dem Mangel solcher Gebilde noch nicht geschlossen werden, dass nicht früher welche vorhanden waren; überdies findet eine Verschleppung von Blutplättchen und Körnern oft auf grössere Strecken hin statt.

Noch mit einer anderen Schwierigkeit haben solche Untersuchungen zu kämpfen. Was soll man Fibrin nennen? Bei den obigen Darstellungen habe ich nur die fädigen Massen als Fibrin bezeichnet. Zweifellos ist dieser Begriff zu eng gefasst; ich bin vielmehr der Ueberzeugung, dass es ausser fädigem Fibrin bandartiges, homogenes und körniges giebt. Die Weigert'sche Fibrinmethode lässt leider im Stich; denn manchmal wird fädiges Fibrin nicht gefärbt, während hyaline und körnige Massen, sowie Zellbestandtheile den Farbstoff zurückhalten. Ich will damit die Bedeutung dieser Methode nicht schmälern, ich möchte nur vor dem Schluss warnen, dass das, was nach dieser Methode sich nicht tingiren lässt, kein Fibrin sei. Ich hatte gehofft, mittelst der Weigert'schen Fibrinmethode, bezw. deren Modificationen nachweisen zu können, ob nur die glatten oder nur die gekörnten Fäden oder beide aus Fibrin bestehen. An dem gleichen Object färbten sich die ersteren bald stark, bald schwächer, bald gar nicht und ebenso verhielten sich die letzteren. Auch die intra- und extracellulär gelegenen Körner und Fäden, sowie die Blutkörperchenfragmente, Blutkörperchenschatten und Blutplättchen zeigten diesen Methoden gegenüber denselben

Wechsel. Ob daraus auf eine Verschiedenheit in der chemischen Zusammensetzung oder den physikalischen Eigenschaften geschlossen werden darf, ist fraglich. Ja, man wird daraus noch nicht einmal den Schluss ziehen dürfen, dass es verschiedene Fibrine giebt; so wahrscheinlich mir eine solche Annahme geworden ist.

Wie oben bemerkt, ist die herrschende Anschauung jetzt die, dass die weissen Blutkörper bei der Gerinnung die Hauptrolle spielen. Allerdings sind es hauptsächlich chemische Gesichtspunkte gewesen, welche zu Gunsten dieser Vorstellung geltend gemacht wurden. Die meisten Beobachter stimmen darin überein, dass in den ersten Phasen der Gerinnung morphologische Veränderungen an den weissen Blutkörpern, von vereinzelter Ausstossung einzelner Körner und Ablösung kleiner Partikelchen abgesehen, nicht zu erkennen sind. Es werden solche überhaupt erst neuerdings beschrieben. An den Krebsblutkörperchen beobachtete Loewit[1]) die Abtrennung von Zellprotoplasma in Gestalt feiner Körner und tropfenartiger Gebilde; er bezeichnet den Vorgang als Plasmoschise. Es wurde diese sowohl bei Zimmertemperatur, als auch bei Abkühlung, ferner bei Zusatz von Salzlösungen wahrgenommen und Loewit meint, dass es vermittelst dieses Vorganges zu einem massenhaften Uebertritt von Protoplasmabestandtheilen in das umgebende Plasma komme, ohne dass ein vollkommener Zerfall, eine vollkommene Auflösung der Blutkörper eintreten müsse. Ueber die Beziehung der Plasmoschise zur Gerinnung konnte Loewit zu keinem entscheidenden Resultate gelangen; immerhin ist er der Ansicht, dass der Vorgang bei der Gerinnung eine Rolle spiele. — Griesbach[2]) hat Plasmoschise auch an den Leukocyten von Amphibien und höheren Wirbelthieren constatirt; beim Auffangen des Blutes unter starker Osmiumsäure werde die Plasmoschise in Folge momentaner Fixirung vollständig verhindert und die Gerinnung hintan gehalten. — Lilienfeld[3]) hat, wenn er zwischen

[1]) Loewit, Ueber die Beziehung der weissen Blutkörper zur Blutgerinnung. Ziegler's Beiträge. Bd. V. 1889. Vergl. ferner die Ergebnisse der allgem. Pathol. von Lubarsch. 1897.

[2]) Griesbach, Beiträge zur Histologie des Blutes. Archiv für mikrosk. Anat. Bd. XXXVII. 1891.

[3]) Lilienfeld, an den oben angegebenen Stellen. Bezüglich der Einzel-

Objectträger und Deckglas Blutstropfen gerinnen liess, nach dem Ranvier'schen Verfahren auswusch und solche Objecte nachträglich conservirte und färbte gesehen, dass die Fibrinfäden nicht nur an die Blutplättchen, welche er als Abkömmlinge der Leukocyten betrachtet, sondern auch an den Zellkern sich festsetzten. Man soll deutlich sehen, wie die Fibrinfäden durch das Cytoplasma an den Kern heranreichen. Dem Einwand, dass die Fäden über den Kern hinwegziehen, begegnet er durch die Angabe, dass die roth gefärbten Fibrinfäden sich immer nur an die Peripherie des grün tingirten Kernes ansetzten, ohne dessen Contour zu überschreiten. Ferner betont er die wandständige Lagerung der Kerne und die Vorgänge der Karyoschise. Beim Schlagen von Blut sollen an den Fäden nach 10 Secunden ausser feinkörniger Masse nur einzelne gut erhaltene Leukocytenkerne haften, während nach 15—20 Secunden in der feinkörnigen Masse nackte Leukocytenkerne, nach aussen hin gut erhaltene Leukocyten getroffen werden. — Sehr bemerkenswerth sind die Mittheilungen von Hauser und Zenker über Gerinnungscentra. Der Erstere[1]) nahm in pathologischen Fibrinausscheidungen Flecke einer sehr dichten Fibrinablagerung wahr, welche in der Mitte eine Bindegewebszelle, ein farbloses Blutkörperchen oder Haufen von Blutplättchen einschloss und in der Peripherie sich in nach allen Seiten hin radiär ausstrahlende zarte Fibrinfäden auflöste. Die in den Centren eingeschlossenen Zellen zeigten fast ausnahmslos Erscheinungen des Absterbens. Hauser ist der Meinung, dass es sich nicht wie bei Krystallbildungen um ein zufälliges Haften der Fibrinfäden an Vorsprüngen und Rauhigkeiten handle; es wäre dann unerklärlich, warum die Ausscheidung des Fibrins immer nur gerade an absterbenden Zellen oder an Fragmenten zerfallener Zellen stattfinde; er nimmt vielmehr an, dass zwischen dem Absterben der Zellen und der Fibrinausscheidung ein ursächlicher Zusammenhang der Art besteht, dass die Fibringerinnung durch ein aus den absterbenden Zellen sich ausscheidendes Ferment bewirkt werde; andererseits

heiten verweise ich auf die Arbeit von Dr. Franz Müller, in welcher die Mittheilungen Lilienfeld's ausführlich besprochen werden.

[1]) G. Hauser, Ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Fibringerinnung. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 50. 1892.

betont er, dass ein totaler Zerfall der Zellen zu diesem Behufe nicht zu erfolgen brauche. Dass von den Leukocyten, bezw. den an der Gerinnung sich betheiligenden Zellen (Bindegewebszellen, Endothelien u. s. w.) neben dem Fibrinferment auch noch ein wesentlicher Theil an fibrinoplastischer Substanz geliefert werde, ist Hauser nicht wahrscheinlich. — Ich[1]) hatte bei meinen Versuchen über Embolie eine strahlige Gruppirung von Fibrinfäden um Blutplättchen, nicht aber um Leukocyten gesehen, dagegen fand ich eine solche um Weizenkörner und in der Umgebung von Leukocyten, welche in Lymphscheiden gelegen waren. In Anbetracht des Befundes an den Weizenkörnern insbesondere wurde ich zweifelhaft, ob solche Bilder als der morphologische Ausdruck eines fibringeneratorischen Vorganges gedeutet werden dürfen und ob sie nicht vielmehr die Vorliebe des Fibrins für gegebene fixe Punkte bei der Ausscheidung anzeigen. — Zenker[2]) hebt das häufige Vorkommen der Gerinnungscentra hervor; fast in jedem Falle von Fibrinbildung im interstitiellen Gewebe sollen sie getroffen werden. Auch er nimmt eine genetische Beziehung zwischen der Fibrinbildung und den in den Centra eingeschlossenen Zellen an und macht dies insbesondere auch für die Blutplättchen, welche er für Zerfallsprodukte der Leukocyten ansieht, geltend, ohne diese für alle Fälle verantwortlich zu machen. Andererseits giebt Zenker zu, dass die Fibrinbildung einen hohen Grad erreichen kann, ohne dass es überhaupt zu einer Leukocytenanhäufung kommt, dass ferner die Leukocyten in ihrem äusseren Habitus in der Regel keinerlei Zeichen des Zerfalls darbieten. Die Frage, welche Rolle die Endothelien der Gefässwand bei der Gerinnung spielen sollen, kommt zunächst für uns nicht in Betracht.

Dass an den rothen Blutkörpern, den aus ihnen entstehenden Blutkörperfragmenten und Blutplättchen sehr häufig einzelne Fibrinfäden haften, dass namentlich die letzteren, sowie die Körner in Netzen von Fibrinfäden eingeschlossen und eingebettet

[1]) J. Arnold, Ueber die Geschicke der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie. Dieses Archiv. Bd. 133. 1893.

[2]) Konrad Zenker, Ueber intravasculäre Fibringerinnung bei der Thrombose. Ziegler's Beiträge. Bd. XVII. 1895.

sind, habe ich oben wiederholt betont (Fig. 6). Eine radiäre Anordnung von Fibrinfäden um solche Gebilde ist verhältnissmässig seltener, am häufigsten noch um Blutplättchen und Blutplättchenhaufen, welche allerdings als Zerfallsprodukte rother Blutkörper nicht zu verkennen sind. — Was die Leukocyten anbelangt, so kommen auch bei ihnen solche radiäre Aufstellungen von Fibrinfäden vor. Die Wahrnehmung, dass solche Zellen noch amöboid sind und die Kerne bei der Tinction Veränderungen nicht erkennen lassen, stellt deren Deutung im Sinne der Plasmoschise in Frage (Fig. 7). Der Befund einer radiären Anordnung von Fibrinfäden um kleine Weizenkörner in arteficiell erzeugten Thromben mahnt zur Vorsicht[1]). Ich konnte auch bei diesen Untersuchungen über extravasculäre Gerinnung keine Thatsachen auffinden, welche in dem Sinne entscheidend wären, dass die Entstehung dieser Bilder — ich meine die sogenannten Gerinnungscentra — auf eine functionelle Aeusserung der betreffenden Zellen zu beziehen sei; allerdings ist die Möglichkeit einer ohne morphologische Veränderung der Zellen erfolgende Ausscheidung z. B. eines Fermentes nicht in Abrede zu stellen, aber auch nicht als erwiesen anzusehen. Vorerst dünkt mir die früher ausgesprochene Ansicht, dass die ausgeschiedenen Fibrinmassen an der Oberfläche der Zellen, namentlich wenn diese eine unregelmässige ist, von aussen sich anlegen und an diesen haften, ebenso begründet und somit die Annahme ebenso berechtigt, dass die Gerinnungscentra in dieser Weise, nicht in Folge einer irgend wie beschaffenen Function oder Umwandlung der Zelle entstehen.

Ich darf nicht unterlassen, auch an dieser Stelle noch einmal hervorzuheben, dass in den ersten Phasen der Gerinnung die weissen Blutkörper überhaupt in geringer Zahl vorhanden sind, ja stellenweise vollständig vermisst werden, dass sie in dieser Zeit Veränderungen nur vereinzelt darbieten, dass die

[1]) Bei dieser Gelegenheit will ich erwähnen, dass ich nach der Weigert'schen Fibrinmethode behandelte Präparate von Pachymeningitis haemorrhagica besitze, an denen die fixen Zellen in feine, mit blauen Körnern dicht besetzte Fäden auslaufen und Gerinnungscentren vollständig gleichen. Die Bilder erinnern an die feinen fibrillären Ausläufer in Bindegewebszellen.

Bilder der Plasmoschise an ihnen selten sind und Anzeichen eines Zerfalls an solchen Zellen fehlen. Im Gegensatz dazu zeigen die rothen Blutkörper einen ausgiebigen und raschen Zerfall, dessen Vollzug der Geschwindigkeit, mit welcher die Gerinnungserscheinungen sich abspielen, durchaus entspricht. Die oben erwähnte Beobachtung Griesbach's kann zu Gunsten der Bedeutung der Plasmoschise weisser Blutkörper für die Gerinnung nicht verwerthet werden, weil auch die Abscheidung an den rothen Blutkörpern durch Osmiumsäure reducirt wird. —

Selbstverständlich bin ich weit davon entfernt, eine Betheiligung der Leukocyten bei den Gerinnungsvorgängen in Abrede zu stellen und zu leugnen, dass sie möglicher Weise Fermente oder andere Stoffe ausscheiden oder sonstwie bei der Gerinnung bethätigt sind. Schon die Erfahrung, dass Flüssigkeiten gerinnen, welche keine oder nur wenige rothe Blutkörper enthalten, mahnt zur Vorsicht. Aber morphologische Merkmale für solche Vorkommnisse war ich in den ersten Phasen der Gerinnung nicht im Stande zu entdecken; ob die vom 4. Tage an auftretenden Zerfallserscheinungen an Leukocyten für die Entstehung von Gerinnseln in Anspruch genommen werden dürfen, muss ich fraglich lassen.

Noch eine kurze Bemerkung über den Befund von blauen Zellgranula in den Wanderzellen an den nach der Weigert'schen Fibrinmethode gefärbten Präparaten; ihr Auftreten ist ein so massenhaftes und so constantes, dass an einen Zufall dabei nicht gedacht werden darf. — Es ist bekannt, dass im Kaninchen- und Meerschweinchenblut verhältnissmässig sehr viele eosinophile Zellen vorkommen. Ob die Granula der ausgewanderten eosinophilen Zellen in solchen Gerinnseln ihre Eigenschaften ändernd basophil, bezw. amphophil werden, oder ob neue Granula in den Zellen auftreten, was ich ihrer grossen Zahl wegen vermuthen möchte, vermag ich nicht zu entscheiden. Sollte das letztere der Fall sein, so könnte man sich vorstellen, dass die Granula mit den aus den rothen Blutkörpern ausgetretenen Gebilden, den Körnern insbesondere identisch und von den Leukocyten eingeschlossen worden seien. Es scheint ja eine solche Aufnahme von Fragmenten der rothen Blutkörperchen

vorzukommen. Viel wahrscheinlicher dünkt mir allerdings die Auffassung, dass die von den Zellen in gelöster oder körniger Form aufgenommenen Substanzen innerhalb dieser umgesetzt werden und dass das Auftreten solcher Granula in dem Netzwerk des Zellprotoplasmas als der Ausdruck der in diesem sich vollziehenden Stoffwechselvorgänge anzusehen ist.

In den obigen Zeilen wurde die Morphologie der extravasculären, aber innerhalb der lebenden Gewebe sich abspielenden Gerinnungsvorgänge dargestellt. Es erübrigt noch die Aufgabe, die Morphologie der intravasculären experimentell und spontan entstandenen Gerinnsel und der verschiedenen Thromben zu prüfen. Vielleicht ist es mir vergönnt, seiner Zeit eine historische und kritische Darstellung der Morphologie der extra- und intravasculären Gerinnung zu geben, wenn durch sachliche Bestätigung und Widerlegung von anderer Seite, ein wesentlicher Fortschritt in dieser so hochbedeutungsvollen Frage zu verzeichnen ist.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XI.

Vergrösserung Zeiss homog. Apochromat 2,0 mm, Ocul. 12.

Fig. 1. Durchschnitt durch Hollunderplättchen, die 4 Stunden in dem Unterhautzellgewebe eines Meerschweinchens gelegen hatten. Härtung nach Nikiforoff (Müller-Sublimat). Färbung mit Eisen-Hämatoxylin-Eosin. — Rothe Blutkörper; verschiedene Phasen der Umwandlung in Blutkörperchenfragmente, Blutkörperchenschatten; dazwischen freie Körner und körnige Fibrinfäden; am unteren Ende des Bildes ein gut erhaltener Leukocyt.

Fig. 2. Durchschnitt durch Hollunderplättchen, die 5 Stunden im Unterhautzellgewebe eines Meerschweinchens gelegen hatten. Härtung und Färbung wie bei 1. — Verschiedene Phasen der Fragmentirung und des Zerfalls der rothen Blutkörper; wechselndes Verhalten der Gebilde den Farbstoffen gegenüber.

Fig. 3. Durchschnitt durch Hollunderplättchen, welche 24 Stunden im Unterhautzellgewebe eines Kaninchens gelegen hatten. Härtung nach Zenker (Müller-Sublimat, aber ohne Zusatz von Essigsäure). Färbung mit Eisenhämatoxylin - Eosin. An den rothen Blutkörpern ähnliche Befunde wie an 1 und 2; ein gut erhaltener Leukocyt mit deutlicher eosinophiler Granulirung; glatte Fibrinfäden.

Fig. 4. Hollunderplättchen, das 4 Stunden im Unterhautzellgewebe eines Kaninchens gelegen hatte. In Müller-Sublimat conservirt. Nach der Weigert'schen Fibrinmethode gefärbt. Wechselndes Verhalten der in verschiedenen Phasen der Umwandlung befindlichen rothen Blutkörper. Fibrinfäden blau gefärbt (andere in der Nachbarschaft gelegene waren entfärbt). Gut erhaltene Leukocyten, blaue Granula führend.

Fig. 5. Durchschnitt durch Hollunderplättchen, welche 4 Tage im Unterhautzellgewebe eines Kaninchens gelegen hatten. Härtung in Müller-Sublimat. Färbung mit Eisen - Hämatoxylin - Eosin. Verschiedene Zerfallsformen von Leukocyten, dazwischen solche von rothen Blutkörpern. Verschiedene Plättchenarten, die einen durch Hämatoxylin, die anderen durch Eosin gefärbt, mit und ohne Körner.

Fig. 6. Durchschnitt durch Hollunderplättchen, welche 24 Stunden im Unterhautzellgewebe eines Kaninchens gelegen hatten. Härtung und Färbung wie bei 5. Zusammengeballte Blutkörperchenschatten und Blutplättchen mit radiären Fibrinfäden besetzt.

Fig. 7. Durchschnitt durch Plättchen, die 6 Stunden im Unterhautzellgewebe eines Meerschweinchens gelegen hatten. Conservirung und Färbung wie bei 6. Gut erhaltener, stark gezackter Leukocyt, an welchen Fibrinfäden sich ansetzen; zwischen ihnen zerfallene rothe Blutkörper. Im unteren Theil der Figur Fragmente rother Blutkörper mit radiärer Anordnung von Fibrinfäden.

XXV.

Zur Frage der experimentellen Erzeugung von Amyloid.

Von Prof. Dr. O. Lubarsch in Rostock.

Da ich seit mehreren Jahren mit Versuchen über experimentelle Erzeugung von Amyloid beschäftigt bin und auch bereits gelegentlich über den negativen Ausfall von Versuchen berichtet habe (Dieses Archiv. Bd. 135. S. 207 und Ergebnisse der allgem. Pathol. u. s. w. Jahrgang I. Abtheil. 2. S. 224), so möchte ich nach dem Erscheinen der interessanten Arbeit von C. Davidsohn mit der Veröffentlichung meiner allerdings spärlichen positiven Versuchsergebnisse nicht mehr zurückhalten.

Wenn ich von älteren Versuchen absehe, und diejenigen, bei denen entweder zu früh der Tod der Versuchsthiere eintrat oder aus anderen Gründen schon nach einigen Wochen der Versuch abgebrochen wurde, bei Seite lasse, so verfüge ich über 8 Versuche an Hunden, 7 an Kaninchen und 6 an Meerschweinchen. Bei den Hunden wurde die Eiterung durch Injection von Terpenthinöl, bei Kaninchen durch Einspritzung von Bouillonculturen eines aus einem Fall von Osteomyelitis gezüchteten Staphylococcus pyogenes aureus, bei Meerschweinchen theils auf die gleiche Weise, wie bei Kaninchen, theils durch Injection abgetödteter Bouillonculturen verschiedener Mikroorganismen (Bacillus pyocyaneus, Bacillus pneum. Friedländer, Streptokokken) erzeugt.

Bei Hunden injicirte ich nach dem Vorgang von Czerny 1—4 ccm des Oels; die Dauer der Versuche erstreckte sich auf 9—21 Wochen (Dauer in je 1 Falle 9, 12 und 14 Wochen, in je 3 Fällen 16 Wochen und in je 2 Fällen 21 Wochen). Es wurde dabei besonders darauf geachtet, dass die Eiterung niemals sistirte und sobald ein Abscess der Ausheilung nahe war, wurde durch erneute Injection ein neuer Abscess erzeugt. Die Thiere magerten dabei allmählich bis zum Skelet ab und

konnten sich zum Schluss kaum noch auf den Beinen erhalten, doch starb nur ein Thier spontan. Bei 2 Thieren wurde vorübergehend Eiweiss im Urin nachgewiesen. Bei allen diesen Thieren befand sich die Milz zur Zeit der Beendigung der Versuche im Zustande erheblicher Vergrösserung. Die Substanz war sehr fest, blutarm, fast regelmässig die Follikel vorspringend und glänzend. Trotzdem wurde nur einmal eine typische und ausgebreitete Amyloidreaction erhalten (nach 16 Wochen); ein zweites Mal wurde nach 21 Wochen nur eine zweifelhafte Jod- und wenig ausgeprägte Gentianareaction erhalten, aber doch wenigstens homogene, glänzende Schollen und hyaline Ringe in den Blutgefässwandungen entdeckt, während in allen übrigen Fällen, trotz der grossen makroskopischen Aehnlichkeit mit Amyloid mikroskopisch nichts gefunden wurde, was auch nur die entfernteste Aehnlichkeit mit Amyloid gehabt hätte. In allen übrigen Organen war weder Amyloid, noch Hyalin vorhanden. Bei Kaninchen wurden die Versuche nur über viel kürzere Zeit ausgedehnt; 2 Thiere wurden nach 4 Wochen getödtet, eines starb nach 5½, ein anderes nach 7 Wochen, 2 wurden nach 9 und eines nach 9½ Wochen getödtet. Die Injectionen wurden stets subcutan vorgenommen und meist mit 0,2 ccm begonnen, da sich in früheren Versuchen gezeigt hatte, dass bei Injection von 0,3 und mehr ccm ein grosser Procentsatz der Thiere schon zu Grunde ging. Auch bei diesem Versuche wurde Gewicht darauf gelegt, dass die Eiterung so gut wie niemals sistirte; niemals wurden die Dosen höher als bis zu 5 ccm gesteigert, weil ich mit grösseren Dosen, auch wenn die Steigerung sehr vorsichtig vorgenommen wurde, früher schlechte Erfahrungen gemacht hatte. — Die Milzen der betreffenden Thiere unterschieden sich im Allgemeinen erheblich von dem eben beschriebenen Verhalten der Hundemilzen. Meist waren sie hyperämisch und weich, die Follikel durchaus nicht immer vorspringend; nur 2mal (nach 9 Wochen) entsprach das makroskopische Aussehen durchaus dem Amyloid (die Milz vergrössert, starr, blutarm, die Follikel vorspringend), mikroskopisch war jedoch keine Spur von Amyloid vorhanden. Es stimmt dies übrigens auch mit den Angaben von Davidsohn, der hervorhebt, dass sich die Vergrösserung und das Vorspringen der Follikel keineswegs mit

dem Amyloidbefund deckte. Nur 2mal war wirklich amyloide Entartung vorhanden und zwar ausschliesslich in der Milz; beide Male bei Thieren, die spontan starben nach 5½ und nach 7 Wochen. — Was die Beeinflussung des Allgemeinbefundes der Thiere durch die Eiterung anbetrifft, so stimmen meine Erfahrungen nicht völlig mit denen Davidsohn's überein; so habe ich nur ausnahmsweise Eiweiss, niemals Blut im Urin beobachtet, auch die Abgeschlagenheit und Abmagerung war nur mässig, mit dem, was bei Hunden beobachtet wurde, nicht vergleichbar. Es ist wohl kaum zweifelhaft, dass diese Unterschiede theils auf geringere Virulenz der eingespritzten Kokken, theils auf die geringere Menge des verwendeten Materials zurückzuführen sind.

Meine Versuche an Meerschweinchen haben nur negatives Resultat gehabt. Sie wurden auf 3—10 Wochen ausgedehnt. Auch hier zeigte die Milz regelmässig gewisse Veränderungen, sie war vergrössert, steifer; die Follikel oft deutlich vorspringend und vergrössert; einmal waren alle diese Veränderungen in so hohem Maasse vorhanden, dass ich gar nicht bezweifelte, dass die Amyloidreaction positiv ausfallen würde. Trotzdem war keine Spur von Amyloid vorhanden, auch negative Entartung wurde ganz vermisst.

Wenn ich auf die histologischen Verhältnisse meiner positiven Versuchsergebnisse näher eingehe, so kann ich mich im Ganzen kurz fassen. Beim Hunde war in dem einen Falle die Degeneration sehr stark ausgeprägt, die amyloide Substanz fand sich reichlich in den Follikeln und zwar sowohl an Arterien, wie an Capillaren abgelagert, etwas spärlicher in der Pulpa. In den Zellen fand sich, wie kaum näher bemerkt zu werden braucht, kein Amyloid; nur wurden hie und da frei liegende, glänzende Kugeln gesehen, die zwar nicht die Jodreaction, wohl aber die Gentianareaction gaben. — In dem 2. Fall war eine deutliche Jodreaction, wie bereits erwähnt, nicht zu erzielen; dagegen fanden sich ziemlich reichlich Follikel, an deren Arterien und Capillaren am frischen Schnitt eine deutliche Reaction mit Methyl- oder Gentianaviolett erhalten wurde. An den in Formalin gehärteten und in Paraffin eingebetteten Objecten fiel dagegen auch diese Reaction nur mässig aus, die homogenen Schollen und Züge werden nur rosa, nicht glänzend roth gefärbt. — Bei

Kaninchen war die stärkste Amyloidreaction bei dem nach 5½ Wochen verstorbenen Thier vorhanden; dabei waren die Veränderungen so stark, dass von einer Bevorzugung bestimmter Theile kaum die Rede sein konnte. In dem anderen Falle — Tod des Thieres nach 7 Wochen — war dagegen das Amyloid ausschliesslich auf die grösseren Gefässe beschränkt und besonders an den Follikelarterien ausgeprägt.

Was die besondere Beschaffenheit des experimentell erzeugten Amyloids anbetrifft, so habe ich den ausführlichen Auseinandersetzungen Davidsohn's nur einiges hinzuzufügen. Während Davidsohn wenigstens in einigen Fällen mit Jodschwefelsäure eine Violett- oder Grünfärbung erhielt, ist dies mir nie gelungen, sondern ich musste mich, wie das ja auch beim menschlichen Amyloid oft genug vorkommt, mit einer intensiven Rothbraunfärbung begnügen. Ein erheblicher Unterschied zwischen dem menschlichen und experimentell erzeugten Amyloid liegt aber nach meiner Meinung in dem Verhalten zu den Anilinfarbstoffen, ein Umstand, den Davidsohn nicht genügend betont hat. Wenn er meint, dass auch bei menschlichem Amyloid die Farbenunterschiede bei den Anilinfarbstoffreactionen bald schwinden, so ist das doch nicht ganz richtig; ich besitze Präparate, in Lävulose eingeschlossen, die nunmehr 13 Jahre alt sind und noch die prächtigsten, leuchtend rothen amyloiden Schollen zeigen. Bei dem thierischen Amyloid — besonders dem von Kaninchen — erhielt sich aber die Reaction in meinen Fällen niemals länger, wie einige Wochen[1]), und zwar gleichviel, ob dicke oder dünne, in Paraffin eingebettete oder nicht eingebettete Organe untersucht wurden. Es ist das immerhin eine auffallende

[1]) Auch Maximoff hat Aehnliches bei der experimentellen Amyloidentartung des Huhnes beobachtet, glaubt aber, dass es sich in den Fällen mit unvollständiger und kurzdauernder Amyloidreaction um beginnende Degeneration handelt. Das stimmt aber für die Beobachtungen von Davidsohn und mir nicht. Uebrigens kommt es auch bei der Amyloidentartung des Menschen vor, dass namentlich in Paraffinpräparaten die Reaction von ganz kurzer Dauer ist. Ich habe vor Kurzem in einem Fall von vorgeschrittener Amyloiddegeneration der Niere, Milz und Leber namentlich in Paraffinpräparaten überhaupt keine gute Gentianareaction erhalten, und meist war dieselbe schon nach 24 Stunden verschwunden.

Erscheinung, die übrigens mit einigen älteren Beobachtungen von mir übereinstimmt. Ueberpflanzte ich nehmlich nach dem Vorgang von Litten amyloide Organe von Menschen in die Bauchhöhle von Kaninchen, so zeigte sich oft schon nach wenigen Wochen, dass die Amyloidreaction, wenn sie auch im Uebrigen noch unverändert war, doch nur ausserordentlich kurze Zeit — mitunter nur 24 Stunden — in den Präparaten sich erhielt, während die zum Vergleiche untersuchten Stücke von den Fällen, deren Organe zur Implantation benutzt waren, unverändert gute Dauerhaftigkeit der Reaction aufwiesen. Freilich stimme ich darin mit Davidsohn durchaus überein, dass diese Unterschiede keineswegs dazu berechtigen, an der amyloiden Natur der experimentell erzeugten Substanz zu zweifeln, und halte daran fest, dass eine homogene, hyaline Substanz, welche die bekannten Amyloidreactionen, wenn auch nur auf kurze Zeit, giebt, als Amyloid zu betrachten ist.

Der Hauptvortheil, den wir von der experimentellen Erzeugung des Amyloids zu erwarten haben, liegt naturgemäss darin, dass wir dadurch eventuell ein Mittel gewinnen können, um über die Entstehung des Amyloids und zahlreiche, sich daran knüpfende Fragen grössere Klarheit zu erhalten. Ich hatte meine Versuche daher von vornherein so eingerichtet, dass ich eventuell einen Einblick in die Entstehung des Amyloids gewinnen konnte. Zu diesem Zwecke wurden den Thieren zu verschiedenen Zeiten kleine Stückchen der Milz exstirpirt und dann untersucht. Ich gebe hier zunächst eine Tabelle dieser Versuche.

Versuchsthier	Art der Eitererzeugung	Exstirpation von Milzpartikeln	Tod des Thieres	Resultat
Hund 1	20 Injectionen von je 2,5 ccm Terpenthinöl	ein Stückchen nach 4 und eines nach 5½ Wochen	nach 9 Wochen getödtet	kein Amyloid
Hund 2	22 Injectionen von je 4 ccm Terpenthinöl	ein Stückchen nach 4 und eines nach 7 Wochen exstirpirt	nach 12 Wochen getödtet	desgl.
Hund 3	27 Injectionen von je 3 ccm Terpenthinöl	ein Stückchen nach 5 und eines nach 8 Wochen exstirpirt	nach 14 Wochen getödtet	desgl.
Hund 4	29 Injectionen von je 2 ccm Terpenthinöl	ein Stückchen nach 8 Wochen	nach 16 Wochen getödtet	desgl.

Versuchsthier	Art der Eitererzeugung	Exstirpation von Milzpartikeln	Tod des Thieres	Resultat
Hund 5	30 Injectionen von je 4 ccm Terpenthinöl	ein Stückchen nach 7 und eines nach 11 Wochen	nach 16 Wochen getödtet	ausgebreitete Amyloidentartung
Hund 6	desgl.	desgl.	desgl.	kein Amyloid
Hund 7	38 Injectionen von je 4 ccm Terpenthinöl	ein Stückchen nach 8 und eines nach 17 Wochen	nach 21 Wochen gestorben	geringe Amyloidentartung
Hund 8	36 Injectionen von je 3 ccm Terpenthinöl	desgl., im exstirpirten Stück Amyloid	nach 21 Wochen getödtet	kein Amyloid
Kaninchen 1	7 Injectionen von im Ganzen 23 ccm Staphylokokkenbouilloncultur	ein Stückchen nach 14 Tagen	nach 4 Wochen getödtet	desgl.
Kaninchen 2	8 Injectionen von zusammen 25 ccm Staphylokokkenbouilloncultur	desgl.	desgl.	desgl.
Kaninchen 3	10 Injectionen von zusammen 35 ccm Staphylokokkenbouilloncultur	ein Stückchen nach 20 Tagen	nach 5¼ Wochen gestorben	ausgedehnte Amyloiddegeneration der Milz
Kaninchen 4	12 Injectionen von zusammen 43 ccm Staphylokokkenbouilloncultur	ein Stückchen nach 16 Tagen und eines nach 30 Tagen	nach 7 Wochen gestorben	geringe Amyloidentartung
Kaninchen 5	15 Injectionen von im Ganzen 50 ccm Staphylokokkencultur	nach 14 Tagen und 4 Wochen	nach 9 Wochen getödtet	kein Amyloid
Kaninchen 6	16 Injectionen von im Ganzen 53 ccm Staphylokokkencultur	nach 18 Tagen und 5 Wochen	desgl.	desgl.
Kaninchen 7	17 Injectionen von im Ganzen 60 ccm Staphylokokkencultur	nach 3 Wochen und 6 Wochen	nach 9¼ Wochen getödtet	desgl.

Diese Versuche waren zunächst von Wichtigkeit für die Frage, ob sich, wie Czerny auf Grund seiner Versuche annimmt, die amyloide Substanz aus einer glykogenartigen Vorstufe entwickelt. In allen Fällen wurden daher die exstirpirten Milzstücke sorgfältigst auf die Anwesenheit von Glykogen untersucht, und zwar sowohl mit den bekannten älteren, wie mit meinen neuen Färbungsmethoden. Das Resultat war, dass in einem Fall erhebliche Mengen glykogenhaltiger Leukocyten oder freies Glykogen

in der Milz gefunden wurden, dass aber auch in keinem Falle Glykogen ganz zu vermissen war. Ich halte dieses Ergebniss auch in den Fällen für wichtig, in denen überhaupt kein Amyloid erzeugt wurde. Denn wenn wir annehmen dürften, dass die Amyloidentartung dadurch zu Stande kommt, dass zahlreiche glykogenhaltige Eiterzellen in das Blut und von dort in die Milz wandern, so müssten in der Zeit, wo von mir die Untersuchung vorgenommen wurde, schon erhebliche Mengen solcher Zellen und glykogenhaltigen Materials in der Milz abgelagert sein, zumal da, wie ich ausdrücklich hervorheben will, in allen Versuchen beim Hunde im Blut reichlich glykogenhaltige Zellen gefunden wurden. — Eben so wenig gelang es mir, wie ich bereits mehrfach mitgetheilt habe, an den Zellen des Eiters oder des Blutes mit Jodschwefelsäure oder Gentianaviolett Amyloidreaction zu erhalten. Nur in der Milz selbst fanden sich hie und da granulirte Zellen, deren Granula die Gentianaamyloidreaction ergaben. Es ist darauf aber kein erhebliches Gewicht zu legen, weil namentlich die Zellen mit basophilen Granulis bei Färbung mit Methyl- oder Gentianaviolett sehr häufig Amyloidreaction geben, ein Umstand auf den ich bereits früher — Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher und Aerzte. 1896. Bd. I. Abtheil. 2 — hingewiesen habe. Wenn Maximoff (Histogenese experimentell hervorgerufener Amyloidentartung der Thierleber. Russisch. Sonderabdruck aus dem „Russischen Archiv für Pathologie u. s. w.“ Petersburg 1896) derartigen, im Leberbindegewebe gelegenen Zellen eine gewisse Bedeutung für die Bereitung des Amyloids beimisst, weil er sie regelmässig im Beginn der Erkrankung antraf, so möchte ich dem schon deswegen widersprechen, weil man solche Zellen vor Allem bei Kaninchen bei den allerverschiedensten Erkrankungen in grossen Mengen antrifft. — Von besonderer Wichtigkeit war nun aber die Untersuchung in den Fällen, in denen es wirklich zur Amyloidentartung kam. In Fall 5, wo nach 11 Wochen ein Milzstückchen exstirpirt und nach 16 Wochen ausgebreitetes Milzamyloid gefunden wurde, konnten nicht die geringsten Anfänge einer amyloiden oder hyalinen Entartung entdeckt werden. Anders war es in Fall 7: hier fanden sich in dem nach 17 Wochen exstirpirten Stück mehrere Follikelarterien deutlich hyalin degenerirt und dem entspricht

auch die Thatsache, dass in der nach 21 Wochen leicht amyloid entarteten Milz neben amyloiden Arterien auch einfach hyaline gefunden werden. Es erscheint nach diesem Befund die v. Recklinghausen'sche, durch Befunde von Stilling, von mir und von Hansemann gestützte Ansicht, dass die amyloide Substanz aus einer hyalinen Vorstufe entstehen kann, experimentell bewiesen zu sein. — Noch für eine weitere Frage sind meine Versuche in gewisser Beziehung verwerthbar, nehmlich für die Frage nach der Resorbirbarkeit des Amyloids. In Fall 8 wurden nehmlich in dem nach 17 Wochen exstirpirten Stück deutlich hyaline und amyloide Follikelarterien gefunden, in der Milz des 4 Wochen später getödteten Thieres konnte dagegen nirgends, auch in unmittelbarer Nähe der Exstirpationswunde nicht, Amyloid- oder Hyalinentartung nachgewiesen werden. Wenn man nicht annehmen will, dass die hyalinamyloide Entartung nur an einer bestimmten Stelle der Milz localisirt gewesen ist, so bleibt kein anderer Schluss übrig, als dass in den 4 folgenden Lebenswochen die einmal gebildete hyalinamyloide Substanz wieder resorbirt wurde. Ich gebe freilich ohne Weiteres zu, dass das eine Versuchsergebniss noch keinen vollgültigen Beweis liefert; doch hat Aehnliches, wenn ich nicht irre, auch bereits Czerny gesehen. — Die Versuche an Kaninchen hatten nur das Resultat, dass niemals irgend eine Vorstufe des Amyloids in den exstirpirten Milzstückchen entdeckt werden konnte; nur das sei hervorgehoben, dass sich in Fall 4 bei dem nach 7 Wochen verstorbenen Thiere neben amyloiden Gefässen auch einfach hyaline vorfanden. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um experimentelle Bestätigungen solcher Anschauungen, die schon auf Grund anatomischer Untersuchungen von menschlichen Amyloidorganen äusserst wahrscheinlich gemacht waren. — Auch das geht aus meinen, besser noch aus den Untersuchungen Maximoff's hervor, dass die Gentianaamyloid-Reaction früher eintritt, als die Jodreaction, also durch sie auch Uebergänge und Vorstufen nachweisbar sind. — Eine Beziehung zwischen Zellzerfall und Amyloidbildung habe ich nicht feststellen können. Maximoff fasst bei der Amyloidentartung der Leber nachgewiesenen Zerfall der Zellgranula als ein Moment auf, das für die Entstehung des Amyloids von Wichtigkeit wäre.

Das ist jedenfalls noch nicht bewiesen, weil ein derartiger Zerfall überhaupt bei vielen allgemeinen Ernährungsstörungen vorkommt, in meinen Fällen aber, wo es sich nur um localisirtes Milzamyloid handelte, in Leber- und Nierenepithelien meist völlig fehlte. Immerhin ist es ja aus zahlreichen anderen Gründen sehr wahrscheinlich, dass gelöste Zellsubstanzen an der Bildung des Amyloids betheiligt sind.

Fasse ich meine Versuchsergebnisse zusammen, so glaube ich Folgendes feststellen zu können: 1) Die amyloide Substanz kann sich auch beim Hunde und Kaninchen aus einer hyalinen Vorstufe entwickeln. 2) Die Amyloidentartung kann sich bei Thieren in wenigen Wochen (bei Hunden in 4, bei Kaninchen in weniger als 3 Wochen) entwickeln. 3) Es ist wahrscheinlich, dass eine bereits gebildete hyaline und amyloide Ablagerung wieder rückgängig werden kann.

Zum Schluss kann ich es mir nicht versagen, die Frage zu erörtern, welche Bedeutung die positiven Versuchsergebnisse der letzten Zeit für die Amyloidfrage besitzen. Ich habe bereits bei der Besprechung der Krawkow'schen Versuche in meinen „Ergebnissen“ meinen Standpunkt dahin präcisirt, dass die bisherigen positiven Versuchsresultate noch nicht im Stande gewesen sind, unsere Kenntniss über das Amyloid wesentlich zu fördern, weil sie bis jetzt vereinzelt geblieben sind und wir noch kein Mittel besitzen, mit Sicherheit Amyloid zu erzeugen. Ich glaube, dass dieser Standpunkt auch heute noch im Wesentlichen aufrecht erhalten werden muss. Ich verkenne keineswegs, dass durch die Arbeiten von Czerny, Krawkow und Davidsohn ein erheblicher Fortschritt erzielt ist und dass namentlich durch die beiden letzteren Autoren der Beweis geführt ist, dass besonders bei Kaninchen die Erzeugung von Amyloidentartung relativ häufig gelingt. Ich bezweifle auch keineswegs, dass meine eigenen, so viel ungünstigeren Resultate vor Allem darauf beruhen, dass ich nicht genug oder nicht genügend virulente Staphylokokken einspritzte. Aber andererseits zeigen sowohl die Angaben von Czerny, wie die von Krawkow und Davidsohn, dass wir doch noch keineswegs ein sicheres Mittel zur Erzeugung von Amyloid besitzen. Czerny hat in seiner zweiten Mittheilung (Centralbl. für allgem. Pathol. Bd 7) selbst zuge-

geben, dass sogar nach monatelanger Terpenthineiterung Amyloidenartung bei Hunden ausbleiben kann; Krawkow hat sogar nur über negative und ich habe nur über wenig positive Versuchsergebnisse berichtet. Aus den Versuchstabellen von Davidsohn sehen wir, dass unter 31 Versuchen an Kaninchen 15 negativ ausfielen und dass in einigen Fällen schon nach Injection von 5—15 ccm Bouilloncultur Amyloid auftrat, während es in anderen selbst nach Injection von mehr als 200 ccm ausblieb; ebenso war mitunter die Degeneration schon nach 3 Wochen — nach Krawkow sogar schon nach 12 Tagen — entstanden, während sie andererseits auch nach 14 Wochen noch fehlte. Ebenso zeigen meine Versuche, dass bei einem Hunde nach 16 Wochen die Amyloideiterung viel stärker ausgeprägt war, als bei einem anderen Thier nach 21 Wochen; Aehnliches sehen wir bei meinen Kaninchen. Auch aus der Arbeit von Maximoff geht hervor, dass namentlich in der Ausbreitung der Amyloidentartung grosse Ungleichmässigkeiten vorkommen. — Nun ist es klar, dass, wenn wir die Entstehung des Amyloids successive verfolgen wollen, wir wenigstens einigermaassen darüber orientirt sein müssen, in welcher Zeit die Entartung sich ausbildet. Könnten wir sagen, dass bei einer bestimmten Dosirung — berechnet auf das Körpergewicht der Thiere — und einer bestimmten Zeit nahezu regelmässig Amyloidentartung eintritt, so wüssten wir, zu welcher Zeit wir die Exstirpation von Organstückchen vorzunehmen oder den Versuch abzubrechen hätten. Vorläufig sind wir aber noch dem Zufall anheimgegeben, der ja auch günstig sein kann und um so eher verwerthbare Resultate ergeben wird, je zahlreichere positive Versuche einem Experimentator zur Verfügung stehen. Wenn es nun schon für die Entscheidung der histologischen Fragen nöthig ist, ein Mittel zu finden, welches gestattet, in einer bestimmten Zeit mit annähernder Sicherheit Amyloid zu erzeugen, so ist dies sicher noch viel nothwendiger für die chemische Untersuchung, die ja naturgemäss nur an grösseren Thieren (Hunden) verwerthbare Resultate erwarten lässt. — Ob wir bereits auf dem Wege sind, ein derartiges Mittel zu finden, das kann noch bezweifelt werden. Denn wir haben es bei der jetzigen Versuchsanordnung mit zahlreichen Variablen zu thun, — verschiedene Virulenz der Mikroben, verschiedene Zusammen-

setzung der Nährböden und verschiedene Disposition der Thierindividuen, die wir ja auch aus der menschlichen Pathologie genügend kennen; sehen wir doch mitunter bei jahrelang bestehenden ausgedehnten Eiterungen kein Amyloid auftreten, während ja nicht so selten auch ohne eiterige Prozesse und in relativ kurzer Zeit Amyloid entsteht. Vielleicht wird man weiter kommen, wenn man die Organe, in denen Amyloid am häufigsten vorkommt, durch Herabsetzung des Stoffwechsels (Anämie u. s. w.) zu beeinflussen sucht und in irgend einer Weise eine Anhäufung der schädlichen Bakterienprodukte veranlasst oder nach dem Vorgang von Maximoff durch Exstirpation einzelner Organe eine sichere Entartung anderer Organe herbeiführt. — Ich würde über derartige Versuche bereits berichten, wenn ich klare Versuchsergebnisse hätte. Aber alle solche Versuche erfordern viel Zeit und Geld, da auch bei vorsichtigster Versuchsanordnung nicht selten die Thiere schon nach wenigen Tagen oder Wochen sterben und so die Verwerthung der Versuche illusorisch machen.

Zum Schluss möchte ich an dieser Stelle der Verwaltung des Elisabeth Thompson science found in Boston meinen besten Dank sagen für die pecuniäre Unterstützung, die sie mir zu Theil werden liess, wodurch mir erst die Anstellung zahlreicher Thierversuche ermöglicht wurde.

XXVI.

Die Actinomyces-Reincultur.

Von Dr. van Niessen in Wiesbaden.

(Hierzu Taf. XII—XV.)

Motto: Si duo faciunt idem, non est idem.

Die Kenntniss des Actinomyces oder Strahlenpilzes als Infections-Erreger datirt kaum 20 Jahre zurück. Zunächst als pathogenes Agens für eine bestimmte Zoonosen-Art erkannt, wurde er bald darauf als Ursache von Krankheitserscheinungen mit im Ganzen denen beim Thier analogen Verhältnissen auch beim Menschen nachgewiesen. Seitdem mehrten sich von Jahr zu Jahr die casuistischen Mittheilungen in der Literatur auf Grund des Vorkommens jenes Pilzes; man begann, wie natürlich, nachdem die morphologische Eigenart des Myceten als typisch, bei Mensch und Thier gleichwerthig, anscheinend unschwer von anderen gekannten Species differenzirt worden war, die physiologischen und nosogenen Qualitäten dieses Mikrophyten zu studiren und wandte sich zu dem Zweck den Züchtungsversuchen auf künstlichen Nährböden und der Uebertragung auf Thierkörper zu.

Die hierüber mir bekannt gewordenen, verhältnissmässig wenig zahlreichen Publicationen — die pathologische Mykologie ist eben leider ein Stiefkind der Medicin — geben kein absolut befriedigendes, einheitliches und einwandfreies Resultat. Somit entschloss ich mich, zunächst unabhängig von den Angaben der anderen Forscher auf diesem Gebiet, eigene Cultur-Versuche anzustellen, von denen ich bei einer morphologisch anscheinend so prägnanten Pilzart bezüglich der Isolirung von anderen, formähnlichen Keimen keine zu erheblichen Schwierigkeiten erwartete.

Bevor jedoch die Ergebnisse meiner Züchtungen wiedergegeben werden, möchte ich mit ein paar Worten auf die mir zu-

gänglich gewordenen Veröffentlichungen über den Actinomyces, soweit sich solche mit der Reincultur, also vom mykologischen Standpunkt aus, befassen, eingehen. Die rein botanischen, bezw. pathologisch-anatomischen und vergleichenden, sowie die casuistischen Besprechungen hier nochmals zusammenzufassen, entspricht nicht dem Zweck meiner Aufgabe. Interessenten finden die einschlägigen Literatur-Angaben erschöpfend wiedergegeben in den Artikeln über Actinomykose von Marchand und Birch-Hirschfeld[1]) sowie in den Fortschritten der Medicin[2]) und in Baumgarten's Jahresberichten über die Mikroorganismen. Auch des letzteren Autors pathologische Mykologie wäre einzusehen. Nur insoweit neuere Mittheilungen in den citirten Werken noch nicht Aufnahme finden konnten, bezw. solche und frühere zur Besprechung Anlass gaben, soll derselben hier Erwähnung gethan werden.

Ich verzeichne nachstehend eine kurze chronologische Entwickelung des Gegenstandes durch Literatur-Angaben, um nur die verschiedenen Culturversuche eingehender zu beleuchten und schliesslich meine Befunde zusammenzustellen, die, da sie an der Hand zahlreicher Zeichnungen mitgetheilt werden sollen, keiner allzu ausführlichen Besprechung bedürfen.

Die ersten, denen die durch Actinomyces-Invasion bedingten Organveränderungen aufgefallen sind, wenngleich sie theilweise Anfangs die wahre Natur jener Erscheinungen nicht erkannt haben, sind v. Langenbeck[3]), Lebert[4]) und R. Virchow[5]). —

[1]) Aufl. II und III von Eulenburg's Realencyclopädie.

[2]) Virchow und Hirsch, Jahresberichte. Jahrgang 1868—1896.

[3]) 1845. Mitgetheilt in: James Israel, Neue Beobachtungen auf dem Gebiete der Mykosen des Menschen. Dieses Archiv. Bd. 74. 1878. S. 50.

[4]) Lebert, Anat. patholog. générale. Paris 1857. I. p. 54. (Atlas.)

[5]) Virchow, Die Lehre von den Trichinen. S. 19—20. Fig. 5, und dieses Archiv. Bd. 32. S. 353—356. 1865. — Vgl. auch dieses Archiv. 1884. Bd. 95. S. 544 u. ff.: Actinomycosis im Schweinefleisch. (Anm. des Herausgebers: Die Daten der ersten Citate, durch welche der Herr Verf. auf Arbeiten von mir Bezug nimmt, beziehen sich auf die sogenannten Psorospermien; die Fig. 5 steht in der dritten Auflage meines Büchleins (1866) auf S. 23. Sie hat mit der in dem Archiv von 1884 beschriebenen Affection nach meiner Auffassung nichts zu thun.)

Es folgen dann:

1868. Rivolta, Sarcoma fibroso del bordo inf. della branca mascellare sinistra del bove. Medico veterinario. 1868.

1875. Perroncito, Osteosarcoma della mascella ant. e post. nei bovini. Encyclopäd. agrar. italiani di G. Cantani. 1875.

1877. Bollinger, Ueber eine neue Pilzkrankheit beim Rinde. Centralbl. für die med. Wissensch. 1877.

1878. s. Anm. 3 auf S. 482.

1879. James Israel, Neue Beiträge zu den mykotischen Erkrankungen des Menschen. Dieses Archiv. Bd. 78. S. 421. 1879.

1879. Hartz, Deutsche Zeitschr. für Thiermedicin. Supplementheft.

1879. Ponfick, Ueber eine wahrscheinl. mykot. Form von Wirbelcaries. Berl. klin. Wochenschr. 1879.

1882. Johne, Deutsche Zeitschr. für Thiermed. Bd. VII. 1882 (erste Culturangabe).

1882. Ponfick, Die Actinomykose eine neue Infectionskrankheit. Berlin 1882.

1883. Israel, Erfolgreiche Uebertragung der Actinomykose auf d. Kaninchen. Centralbl. für die med. Wissensch. No. 27. 1883.

1884. Oscar Israel, Ueber die Cultivirbarkeit des Actinomyces. Dieses Archiv. Bd. 95. S. 140. 1884.

1885. Johne, Encyclopäd. der ges. Thierheilkunde. Bd. I. 1885.

1885. Boström, Ueber Actinomykose. Verhandlungen des IV. Congr. für innere Medicin und Berl. klin. Wochenschr. 1885. No. 1.

1885. Johne, Ref. in Fortschr. der Med. 1885. Bd. III. S. 751.

1886. Paltauf, Sitzungsber. der K. K. Gesellsch. der Aerzte, Wien 1886, und Semaine médicale. No. 6. 1886.

1886. Flügge, Die Mikroorganismen. II. Aufl. S. 108. 1886.

1887. C. Fränkel, Grundriss der Bakterienkunde. II. Aufl.

1888. Afanassjew, Petersburger med. Wochenschr. No. 8 und 9. 1888.

1888. Petrow, Étude sur l'actinomycose. Berl. klin. Wochenschr. 1888.

1889. Afanassiew, Journ. des III. Congr. russ. Aerzte. No. 6. S. 183—186.

1889. Macfadycan, The morphology of the actinomyces. Brit. med. Journ. p. 133. 1889.

1889. Kischensky, Ueber Actinomyces-Reinculturen. Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. 1889.

1889. Bujwid, Centralbl. für Bakteriol. VI. No. 23. 1889.

1889. Schulz, Bericht über die Sitzungen des III. med. Congr. Russlands und Wratsch. No. 2. S. 47. 1889. Referat München. med. Wochenschr. 1889.

1890. Boström, Ziegler's Beiträge. Bd. IX. Heft 1.

1890. Protopopoff und Hammer, Ein Beitrag zur Kenntniss der Actinomykoseculturen. Zeitschr. für Heilkunde. 1890. Bd. XI. Heft 4. S. 255.

1890. Max Wolff und James Israel, Ueber Erzeugung mittelst Culturen des Strahlenpilzes. Berl. klin. Wochenschr. No. 13. S. 309. 1890.

1891. Max Wolff und James Israel, Ueber Reincultur des Actinomyces und seine Uebertragbarkeit auf Thiere. Dieses Archiv. Bd. 126. Heft 1.

1892. Th. Domec, De la morphol. de l'Actinomycose. Arch. de médicine expérim. I. Série. Tome IV. No. VIII.

1896. Sitzungsber. der biolog. Section des Hamburger ärztl. Vereins (Abel, Urban, Unna, Fränkel, Delbanco u. s. w.).

1896. L. Dorr, Une nouvelle mucose à grains jaunes; ses rapports avec l'actinomycose.

1896. Raingeard, Des manifestations cutanées de l'actinomycose. Paris.

1896. A. Habel, Ueber Actinomykose. Dieses Archiv. Bd. 146. S. 1/

1896. Jos. Jurinka, Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medicin und Chirurgie. Bd. I. Heft 2. 1896.

1897. P. G. Unna, Actinomykose und Madurafuss. Deutsche Medicinalztg. No. VI. 1897.

Es wären von diesen Autoren die mit fetter Schrift gedruckter Jahreszahl als solche hervorzuheben, die sich culturell-mykologisch und zum Theil experimentell-pathologisch mit dem Actinomyces befasst haben. Von allen diesen erscheinen mir als allein beachtenswerth die Arbeiten von Johne (1882), Oscar Israel (1884), Boström (1885), Afanasjew (1888), Max Wolff und J. Israel (1890—91) und Domec (1892). Immerhin enthalten auch die Angaben dieser Forscher so viel Widersprechendes[1]), dass ich aus keiner derselben die Ueberzeugung gewinnen konnte, dass ihr wirklich der ächte Actinomyces zu Grunde lag. Es kann nicht meine Aufgabe sein, alle aufgezählten Arbeiten eingehend kritisch zu besprechen, dazu würden mehrere Druckbogen nicht hinreichen; ich beschränke mich daher darauf, die mir besonders auffälligen Momente hervorzuheben, zumal wo solche sich auch in Widerspruch zu meinen Erhebungen befinden.

Johne, der eine beachtenswerthe Arbeit in der deutschen Zeitschrift für Thiermedicin über Actinomykose geschrieben hat und durch gute Skizzirungen die Morphologie des Pilzes, soweit er in den pathogenen Produkten erkenntlich ist, veranschaulichte,

[1]) A. Fränkel sagt in seinem Grundriss der Bakterienkunde: „es ist bis jetzt noch keinem Forscher gelungen, beweisführende Reinculturen des Strahlenpilzes zu erhalten“.

sagt bezüglich der Cultivirungsvorgänge: „Die Culturversuche fielen wenig befriedigend aus. Während die Coccidien nach Art der gewöhnlichen Hefe, nur zahlreicher und sich nicht lostrennend Sprossen bilden, sah er in der Wärme Keimschläuche der birnförmigen Coccidien und (3—7) kurze, kuglige und eiförmige Sprossgebilde derselben, die nicht zu weiterer Entwickelung zu bringen waren.“ An einer anderen Stelle spricht er von „kurzen Keimschlauchbildungen an den kleinen, isolirten Sporen“ und von „knospenähnlichen Gebilden“; auch ein „büschelförmiges Mycel“ beobachtete er, das „bald sistirte“, er sah die „Knospung auch an der Hyphe“, spricht von „Coccidienabschnürung und sofortiger Weitersprossung“, hält die „Septirung für undeutlich“ und giebt eine gute Beschreibung der Drusen-Entstehung im Gewebe, bezw. im Eiter, wie der einzelnen Elemente des Pilzes an sich. Als Nährmaterial verwendete er Serum. Die kleineren, in der Entwickelung zurückbleibenden Anlagen hält er nach Harz für „Hungerformen“ und steht botanisch auf dem Standpunkt jenes competenten Fachmannes, der den Actinomyces für einen Schimmelpilz, eine Art Monosporium ansieht. Die auch in pathologisch-anatomischer Beziehung von grosser Sachkenntniss zeugende Arbeit enthält sonst manche werthvollen Angaben bezüglich der actinomykotischen Gewebsstruktur, der Riesenzellenbildung u. s. w. So vergleicht Johne die eigenartige, makroskopisch bereits erkennbare Granulirung der Geschwulst durch Einlagerung gelber Strahlenpilzknötchen den analogen Bildungen des miliaren Tuberkels und macht interessante Mittheilungen über den Infectionsmodus durch mit dem Pilz dichtbesetzte Getreidegrannen, die er in den Krankheitsheerden nachgewiesen hat, was durch spätere Beobachtungen bestätigt wurde. Man gewinnt aus Johne's Arbeit den Eindruck, dass er auch bezüglich des culturellen Gesichtspunktes als erster den Strahlenpilz ausserhalb des Thierkörpers zur Keimung gebracht hat, wenn es ihm auch nicht gelungen ist, eine künstliche Fortpflanzung und Cultivirung in weiteren Generationen zu erzielen. Eine eigentliche Reincultur nach mykologischen Postulaten ist demnach doch nicht als gelungen zu bezeichnen. —

O. Israel sagt: „Ein Theil der Versuche missglückt schon

wegen der schweren Zugänglichkeit des fortpflanzungsfähigen Materials", er hält „die Sporenkeimung für unmöglich", „auf Gelatine, flüssigem Serum und Bouillon hatte er keinen Erfolg", seine Cultur war ein „sammetartig rauher, leicht trocken aussehender Rasen, dessen Fructification zwischen dem 10. und 14. Tage eintrat"; die Farbe ist nicht angegeben. Mikroskopisch bestand „völlige Uebereinstimmung der Vegetationen" mit den Erscheinungen im Thierkörper, „zahlreiche Sporen, keulenförmige Mycelien in typisch centrifugaler Anordnung" bei „ausserordentlicher Vulnerabilität" des Myceten. Ich kann mit manchen dieser Angaben nicht übereinstimmen, die Gründe will ich in einer gemeinsamen Epikrise zusammenfassen, dennoch halte ich, soweit das der Beschreibung nach möglich ist, Israel's Culturen, zumal er dieselben unter die Schimmelpilze rubricirt, möglicherweise für ächte Actinomyces. Das Gleiche gilt von Boström's Züchtungen, mit dem ich vorwiegend in physiologischer Hinsicht disharmonire, wenn er die Keulenformen nur für „pathologische, bezw. degenerative Veränderungen der Fäden", für sogenannte „Involutionsformen" ansieht. Wenn Boström ferner von der Cultur sagt: „die gefundenen Pilzformen stimmen durchaus mit denen überein, wie man sie bei geeigneter Färbung u. s. w. bei der Actinomykose der Menschen und Thiere findet", und wenn er „die keulenförmigen Anschwellungen der Spitzen und Fäden" als „Charaktore" hinstellt, „die thatsächlich in allen Theilen mit denen in den Drusen der Menschen und Thiere gefundenen übereinstimmen", so liegt darin eine contradictio in adjecto, denn früher ist er bei diesen Vergleichen doch nicht von solchen seiner Reinculturen ausgegangen, die degenerirt waren; dabei scheinen Boström die ausserordentlichen Grössenunterschiede der Pilzzellen im Gewebe und Eiter im gegenseitigen Verhältniss und hauptsächlich gegenüber den gleichen Gebilden auf künstlichen Nährböden entgangen zu sein, ein Umstand, den ich bei keinem Autor, ausser vielleicht bei O. Israel, genügend hervorgehoben finde, welch' letzterer von „Quellungserscheinungen" spricht. Eine „gelblich-röthliche" Farbe der Culturen konnte ich nicht constatiren, wohl aber die „Runzeln" einer Species derselben und die Möglichkeit einer Reincultivirung mit Gelatineplatte. In 5—6 Tagen ist die

Cultur nach Boström ausgewachsen und hält derselbe die Keulenformen für ein Produkt der Membran. Er hat „das Fadenplasma in die Keule verfolgt und beobachtet, dass die umgebende glänzende Masse sich in die Membran des Fadens verliert, von letzterer selbst gebildet wird“. Es ist Thatsache, dass derartige involutive Vorgänge, die ich als „Metaplasien der Zellcomponenten“ bezeichnen möchte, bei fast allen Thallophyten und Hyphomyceten vorkommen, doch halte ich dieselben für irreguläre Bildungen und für ausnahmsweise Vorkommnisse unter ungünstigen physiologischen Bedingungen, bezw. für steril-generative Prozesse bei den kryptogamen[1]) Myceten, denn falls, wie Boström meint, die Kolbenformen „degenerirte Fadenmembranen“ sind, wo blieben dann die Sporen oder Fructificationsorgane, bezw. deren Aequivalente? Ein Pilz ohne solche ist doch schlechterdings undenkbar. — Impfactinomykose mit seinen Reinculturen ist genanntem Autor nicht gelungen. Bezüglich der botanischen Rubricirung des Actinomyces unter eine „verzweigte Cladothrixart“ (Spaltalgen nach Zopf) stimme ich mit Boström nahezu überein; wer wirkliche Actinomycesculturen vor sich gehabt hat, der wird diese Species bei einiger mykologischer Erfahrung niemals unter „pleomorphe Bakterien“ rechnen, wie solches Israel, Wolff und Afanassiew thun. Des letzteren Culturen hält Boström mit den seinigen für identisch, danach wäre ich, trotz mancher Conformität in den Mittheilungen Boström's und meinen culturellen Erhebungen nicht im Stande, die so gezüchteten Actinomyces für ächte zu erklären, die Zeichnungen von Afanassiew bilden sicher kein Argument dafür. Aus dem gleichen Grunde möchte ich die Aechtheit der Culturen von Protopopoff und Hammer bezweifeln, die nicht eigene Züchtungsversuche angestellt haben, sondern zu ihren Experimenten die Culturen von Afanassiew erhielten. Sicher nicht mit Actinomyces-Reinculturen hat Kischensky operirt, dessen Arbeit im Allgemeinen einen recht

[1]) Bei manchen Myceten, so z. B. bei Rostpilzen und bei der von mir gewonnenen Form Canceromyces habe ich wiederholt sehr zahlreiche, spermatozoenähnliche Schwärmsporen beobachtet. Es werden für die Species Actinomyces gewiss auch bezüglich der Befruchtungserscheinungen ähnliche Principien obwalten.

laienhaften Eindruck macht. — Keine Reinculturen hatten schliesslich auch Wolff und Israel ihren Zeichnungen und Impfversuchen zu Grunde gelegt. Genannte zwei Forscher hatten Anfangs mit Boström nicht übereinstimmende Resultate; eine Nachprüfung ergab dann solche. Ihre „Kurzstäbchen" und Fadenbildungen gehören wohl irgend einem Fadenbacterium an und haben mit Trichophyten meines Erachtens nichts gemein. Die „Umwandlung der Kurzstäbchen in typische Drusen" scheint mir deshalb, wie auch die positiven Impfversuche, auf einer Täuschung durch zufällige Beimengungen ursprünglicher Actinomyces-Bestandtheile zu den bei der Cultur untergelaufenen Verunreinigungen und Mischungen mit einem Bacterium zu beruhen. Die verwendeten Culturen sind eben nicht als rein anzusprechen, wenn dabei auch Actinomyces-Colonien mit gewachsen sein mögen. Beschrieben und photographirt wurden nur die Vegetationsformen der den eigentlichen Actinomyces überwuchernden Species.

Es giebt in der That stäbchenförmige und länglich-ovale, bakterienartige Gebilde, die physiologisch einer Entwickelungsstufe des Strahlenpilzes, bezw. involutiven Segmentirungsvorgängen seiner Filamente, auch wohl metamorphosirten Membran-Bestandtheilen entsprechen; ich halte auch dafür, dass eine Cultivirung dieser Vegetations- und Generationsform mit Erhaltung der charakteristischen Abart gelingt. Die Erscheinungsformen der Myceten sind ja so überaus vielseitige, dass bestimmte fortpflanzungsfähige, morphologisch an sich im Hinblick auf die anderen artverwandten Wuchsformen ungleichwerthige Kokken-, Bakterien- und Hefeformen in das Bereich eines und desselben Pilzes zu rechnen sind, so dass gewisse Myceten-Arten ihre bestimmten Entwickelungsstadien in Gestalt von Stäbchen-, Kokken- und Hefeformen ausser den Sporen- und Fadengebilden, sowie deren generativen Derivaten besitzen, wie solches ähnlich von Hallier seiner Zeit angegeben wurde. Doch auch rücksichtlich dieser interessanten Eigenart der Thallophyten und Hyphomyceten, auf die ich anderen Orts demnächst eingehend zurückkomme, muss man verlangen, dass, wenn eine Species culturell reproducirt wird, dieselbe nicht nur in diesem oder jenem ihrer Componenten, sondern im ganzen Zusammenhange und Entwickelungsgange derselben einheitlich cultivirt und morpholo-

gisch richtig erfasst, von Stufe zu Stufe gegenseitig abgeleitet und einleuchtend genetisch, wie physiologisch gedeutet wird, sonst bleibt die Annahme einer Irreführung durch Mikroorganismen, die mit dem Gesuchten genetisch ausser jedem Zusammenhang stehen, unwiderlegt, zum mindesten liegt nur ein Bruchstück dessen vor, was zur Anerkennung erforderlich ist. —

Wolff und Israel sahen ferner „Kurzstäbchen mit kugliger und olivenförmiger Endanschwellung", die sie „auch in künstlich erzeugten Tumoren" antrafen. Bei Zimmertemperatur von 16—20° C. zeigten ihre Culturen keine sichtbare Entwickelung, in Gelatine fand nach ihnen eine solche überhaupt nicht, in Bouillon kaum statt, das aerobe Wachsthum war schlecht, sie sahen „schraubenartig gewundene Organismen und Kommastäbchen" und sagen bezüglich der Seitensprossenbildung: „bisweilen tritt der Eindruck einer ächten dichotomischen Verzweigung dieser Fäden hervor"; das bedeutet einen Zweifel an einer solchen. Dass die „Cultur ohne Keulen" im Thierkörper plötzlich Keulen erzeugt, ist für mich nur ein Beweis, dass Wolff und Israel indirect die ursprünglichen Actinomyces-Keime mit eingebracht haben, denn die ächten Actinomyces-Colonien haben selbst in den ersten Stadien der Mycelbildung in Gelatine stets kolbenförmige Elemente, wenn auch nicht gleich in der im Thierkörper häufig angetroffenen strahlenförmigen Anordnung. Die zahlreichen positiven Impfversuche haben sonach für mich nichts Ueberzeugendes, wobei die Rückimpfbarkeit und retroculturelle Production als Gegenbeweis auch nicht in's Gewicht fallen können. Die Methode zur Gewinnung von Reinculturen aus Eiern ist absolut verwerflich. Es erscheint einem am Schluss der citirten Arbeit das Resume nach dem Gesagten nicht wunderlich, welches lautet: „Für die Schimmelpilznatur des Actinomyces liegen unseren fortgesetzten Untersuchungen zufolge keine Befunde vor". —

Kurz vor Abschluss meiner Arbeit kam noch die Mittheilung von Jos. Jurinka: „Zur conservativen Behandlung der menschlichen Actinomykose" zu meiner Kenntniss. Die darin angegebenen Züchtungsversuche werden vom Autor als eine vollkommene Bestätigung der durch Wolff und Israel erzielten culturellen Erhebungen hingestellt. Nach dem bei der Bespre-

chung jener Publication Gesagten kann ich Jurinka auch nicht beipflichten, zumal die Beschreibung seiner wenig eingehenden Experimente und der erzeugten Species an sich eine sichere Schlussfolgerung der gelungenen Actinomyces-Reincultur nicht zulassen, man müsste dann bei der so bestimmt geäusserten Identificirung von Jurinka's Ergebnissen mit denen von Wolff und Israel im Hinblick auf die Erfolge anderer Forscher und meine Resultate der weiter unten zu erwähnenden Möglichkeit Rechnung tragen, dass die Actinomykose durch verschiedene Repräsentanten stammverwandter Pilzarten bedingt sein könnte. —

Bujwid's Arbeit ist zu einer Schlussfolgerung zu aphoristisch gehalten; die von Paltauf ist mir nicht zugänglich gewesen. —

Ich komme endlich noch mit ein paar Worten auf die Arbeit von Th. Domec. Aus derselben habe ich am meisten den Eindruck gewonnen, als habe dieser Forscher in der That den wahren Actinomyces gezüchtet. Dennoch giebt die Mittheilung, dass die Kartoffel sich besonders zur Cultur des Actinomyces eigene, mir zu Bedenken Anlass, ob nicht auch hier eine Irreführung durch morphologisch ähnliche Arten, bezw. Verwechselungen mehrerer Species mit untergelaufen sind. Zutreffend erscheint mir die meinen Befunden ziemlich conforme Schilderung: „Les colonies d'actinomyces sur les différents milieux solides se présentent, à l'oeil nu, sous la forme de grains incolores ou légèrement jaunâtres vers le centre"; er sagt: „la surface de la pomme de terre se creuse comme rongée, bosselée", es bilden sich „méandres qui se contournent". Nach 10—12 Tagen entsteht auf der Oberfläche, die Anfangs „grisâtre" ist, „une fine poudre blanche, blanc jaunâtre ou même jaune verdâtre", die später „rugueux très prononcée" wird. Den letzteren Merkmalen nach sind Domec's Culturen durch Beimischungen anderer Myceten verunreinigt worden, vorausgesetzt, dass er von reinen Actinomyces-Züchtungen ausgegangen ist, wogegen die freilich nur sehr skizzenhaften Zeichnungen nicht im Widerspruch zu stehen scheinen. Unrichtig ist, wie dem auch sei, die Angabe, dass sich cylindrische Segmente der Endglieder in ovoide umbilden. Er hat Sporenkeimung in Bouillon beobachtet, keine Impfversuche angestellt und will mit seiner

Abhandlung vornehmlich beweisen, dass der Actinomyces kein Bacterium, sondern ein Schimmelpilz ist.

Wie erwähnt, haben seine Experimente am meisten die Wahrscheinlichkeit des Erfolges für sich, zumeist wegen der daraus sprechenden, wirklich mykologischen Sachkenntniss, denn Domec ist fast der einzige, der seine Züchtungen auf den Myceten besonders zusagenden Nährböden, also auf Brod, Gerste und Kartoffel, vornahm, ein Umstand, dessen nicht genügende Berücksichtigung meines Dafürhaltens Schuld an den meisten Misserfolgen der aufgezählten Autoren sein dürfte.

Die zahlreichen Widersprüche der verschiedenen Forscher in deren Beobachtungen gegen einander kritisch abzuwägen, möchte ich unterlassen, vielmehr beschränke ich mich auf obige Wiedergabe der mir besonders aufgestossenen Stellen und eine folgende kurze epikritische Beleuchtung der Hauptfehler bei den bisherigen Versuchen.

Der eine ist bereits erwähnt, es ist das die aus der Mehrzahl der Arbeiten sprechende mangelhafte Sachkenntnis der mykologischen Culturtechnik: nirgends finde ich mit den angegebenen Ausnahmen eines den Lebensbedingungen der Myceten besonders adäquaten Nährstoffes Erwähnung gethan, nehmlich des Zuckers und zuckerhaltiger Nährböden, oder der Bierwürze und dergl. mehr. Eine gleiche Unkenntniss der einschlägigen Verhältnisse spricht aus der so divergirenden Beurtheilung der Vegetationsform oder vielmehr des Generationsstadiums Spore. Dieser Begriff muss in der Mykologie fest präcisirt werden, sonst erzeugt er die grösste Confusion. Man sieht aus Allem, es fehlt die für die neuere Richtung der Medicin so unerlässliche mykologische Vorkenntniss, das Studium dieses hochinteressanten und nicht genügend gewürdigten Zweiges der Botanik. Ferner ist bei den Impfversuchen von der Mehrzahl der Autoren nicht mit Reinculturen operirt worden, und wo Impfactinomykose erzeugt wurde, ist dieselbe die Folge von indirect und mehr unbeabsichtigt miteingebrachtem, ursprünglichem Material an Körnchen, bezw. an Partikelchen solcher, die keimfähig waren. Nach meinen Erfahrungen können noch Generationen dritten und höheren Grades von anscheinend reinen Actinomyces-Vegetationen Beimengungen anderer Mikroorganismen enthalten, was auch umgekehrt für den

Ausgang von irrthümlich für Actinomyces angesehenen Pilzculturen gelten kann.

Im vorliegenden Fall halte ich das Postulat einer künstlichen Erzeugung von Actinomykose aus Reinculturen angesichts morphologisch so eigenartiger, im Thierkörper, wie auf künstlichem oder vielmehr dem natürlichen angepasstem Nährboden gleich charakteristischer Mikrophyten-Species nicht für ein unbedingt unerlässliches Argument eines Identitätsnachweises[1]). Wer einmal durch die Züchtung isolirte Actinomyces mit unbewaffnetem Auge, geschweige denn mikroskopisch gesehen und mit den Bildern in Gewebsschnitten, bezw. Eiter verglichen hat, für den ist ein nachhaltiger Zweifel selbst bei Berücksichtigung eines ganz ungewöhnlichen Formenreichthums jener Pilzspecies in ihren einzelnen Vegetationsstadien ausgeschlossen. Es gehört freilich dazu eine gewisse Fachkenntniss in der Systematik dieser Kryptogamen-Flora und eine eingehende Würdigung der durch die Entwickelungsstadien bedingten verschiedenen Vegetationsformen bei den Myceten. — Ein weiterer Mangel bei den citirten Arbeiten, der den Vergleich der cultivatorischen Erhebungen behufs Constatirung gleichwerthiger positiver oder negativer Resultate sehr erschwert, ist das Fehlen genügender und ausführlicher Zeichnungen und sonstiger exacter illustrativer Darstellungen der Culturerzeugnisse. Zeichnen ist ja nicht jedermanns Sache, doch lässt sich da durch In-Anspruchnahme geeigneter Hülfskräfte leicht Anschauliches erreichen. Anschauung, die exacte Morphologie, bleibt bei den Mykosen der höher organisirten Pilze ein werthvolleres Kriterium, als die pathologische Symptomatik. Johne und O. Israel geben gute Reproductionen des Actinomyces im Gewebe und Eiter. — Einen Umstand noch möchte ich bei der Epikrise nicht unerwähnt lassen, auf den ich schon bei meinen Arbeiten über Syphilis-

[1]) Ich habe daher vor der Hand von Impfungen mit meinen Culturen Abstand genommen, betrachte im Uebrigen den Beweis einer Impf-Actinomykose als erbracht. — Später denke ich zur Feststellung der fraglichen Unität des Contagiums die Impfversuche folgen zu lassen, um damit eventuelle Concurrenten desselben auszuschliessen, bezw. anzuerkennen, was nur durch Impfungen oder grosse Serien von Züchtungen in verschiedenen Fällen geschehen kann.

Aetiologie wiederholt hingewiesen habe, um so mehr, als er unter Umständen dazu angethan ist, manche widersprechende Forschungsergebnisse unter einheitliche Gesichtspunkte zu bringen. Die Mehrzahl pathogener, wie der Mikrophyten überhaupt, hat gewiss ihre grössere oder geringere Anzahl stammverwandter Spielarten, denen auch manche unterscheidende morphologische und physiologische Merkmale innerhalb eines beschränkten Spielraums eignen mögen. Vielleicht liegt hierin ein Schlüssel der bisherigen, bezüglich der Unität der Species so wenig befriedigenden Culturversuche auch des Strahlenpilzes. Der Vergleich recht zahlreicher, genetisch verschiedener Fälle muss mit der Zeit hier kritisch sichtend oder vereinigend wirken.

Zwar halte ich die Actinomykose für ein ätiologisch-morphologisch, weniger pathologisch-symptomatisch genügend scharf präcisirtes Krankheitsbild, so dass ich mich meiner bisherigen Erfahrung und meinen culturellen Studien nach bezüglich ihrer Aetiologie mehr zu den Unitariern zählen möchte; immerhin hat die kürzlich durch Unna[1]) vertretene Anschauung eines gewissen Pluralismus für die Actinomykose hinsichtlich der Causa morbi manches für sich und ist geeignet, die Contraste in den bis jetzt obwaltenden Anschauungen zu überbrücken. —

Hiermit wende ich mich zur Beschreibung meiner Züchtungsversuche und der damit gewonnenen Culturen des Actinomyces: Von vornherein ging ich dabei von der Reflexion aus, dass man dem Pilz, wenn man ihn züchten will, seinen genuinen Nährboden zum Wachsthum bieten müsse, und das ist für die höher organisirten Myceten, für Hefe- und Schimmelpilze jedes zuckerhaltige Material, Getreide und dessen Umsetzungsprodukte, wenn ich auch nicht gerade mit O. Israel behaupten möchte, „dass die Cultivirung, wie die mikroskopischen Unterschiede der lebenden Pflanze eine aussergewöhnliche Rücksichtnahme auf ihre biologischen Bedürfnisse erheischen". Die Schimmelpilze besitzen im Ganzen ein grosses Adaptationsvermögen bezüglich ihrer Substrate, wenngleich die Kenntniss einer Prädilection für ihre genuinen Nahrungsmittel die Cultur sehr erleichtern muss.

Ich wählte daher zunächst die Bierwürzegelatine, um gleich-

[1]) a. a. O.

zeitig einen stickstoffreichen Nährboden zu versuchen. Dass der Actinomyces zu den Blastomyceten, bezw. Trichophyten gehörte, das war mir bereits aus dem Aspect des Pilzes in Eiter und Gewebe nicht zweifelhaft.

Ausgangspunkt bildete für meine Culturen erstens ein actinomykotischer, faustgrosser Tumor mit centraler eitriger Schmelzung vom Unterkiefer eines Rindes[1]), und zweitens ein eigenartiger Fall von Actinomykose der Luftwege bei einem Bahnarbeiter[2]). Mit Uebergehung zahlreicher erfolgloser Versuchsanordnungen sei hier nur derer mit positivem Resultat gedacht.

[1]) Ich verdanke dies Material dem Herrn Schlachthausdirector Michaelis in Wiesbaden.

[2]) Ein wegen Kehlkopftuberculose von einem Specialisten behandelter Lademeister, Chr. J., stand unter meiner kassenärztlichen Controle. Es fiel mir dabei eine pflaumengrosse Geschwulst in der Gegend der linken Submaxillardrüse und eine kleinere in der Mitte der rechten Halsseite auf. Das Aussehn des Kranken und manche andere Symptome veranlassten mich zu der Vermuthung, dass Actinomykose vorliegen könne, welche denn auch in der That durch Untersuchung des eigenartig jauchigen, stinkenden, eiterkörperreichen Sputums im ungefärbten Zustande von mir bestätigt werden konnte. Es ist in diesem Falle schwer zu sagen, da ich, wenn auch nur einmal in mehreren Präparaten, 3 Tuberkelbacillen nachweisen konnte, welche Causa morbi hier die primäre war, denn die ersten Erscheinungen der Actinomykose der Schleimhaut in vivo sind noch wenig bekannt und mit Recht kann man auf eine gewisse Conformität der Symptomatik für Tuberculose und Actinomykose schliessen. Die spärlichen Bacillen geben auch differentiell-diagnostisch keinen sicheren Anhalt, — der tuberculöse Prozess kann ja ziemlich abgelaufen sein —, sonach lasse ich die Entscheidung dieser Frage offen, möchte mich aber eher der Annahme zuneigen, es sei die Combination mit Tuberculose erst eine secundäre. Es spricht manches Moment in Anamnese, Verlauf und Status praesens des Auswurfs, wie der klinischen Symptome für eine primäre Invasion des Strahlenpilzes. Ich beabsichtige seiner Zeit diesen Fall, den ich am 7. Juli im hiesigen ärztlichen Verein demonstrirte, für sich zu besprechen und Mittheilungen über cultivatorische Untersuchungen des Blutes bei Actinomykose zu machen. — Das Beispiel lehrt unter Anderem, wie wichtig es in jedem Falle ist, worauf ich in früheren Mittheilungen wiederholt hingewiesen habe, Sputum und Gewebe in frischem Zustande auf parasitäre, bezw. mykotische Elemente zu untersuchen. — Neuerdings hat sich an der linken Halsseite, dicht unter der Kiefergeschwulst, eine weitere kleine, infiltrirte Drüse gebildet.

Der Kiefertumor wurde unter sterilen Principien eröffnet, die Körnchen aus dem Eiter mit der Platinöhse kurz in Sublimat 1 : 1000, darauf in abgekochtem Wasser von anhaftenden Eiterbestandtheilen und sonstigen Beimengungen durch Schütteln befreit, zwischen geglühten Glasplatten leicht zerdrückt und mit steriler Fleischbrühe aufgenommen. Nach genügender Vertheilung wurde die Bouillon mit Gelatine in verschiedenem Verhältniss gemengt, auf Agar, Kartoffel, Serum (leicht erstarrtem Rindsblutserum) und Bierwürzegelatine in zahlreiche Röhrchen, bezw. Schalen übertragen. Gelatine und Agar wurden theils in den für bakteriologische Zwecke gebräuchlichen Zusammensetzungen verwendet, theils wurden ihnen einige Procent sterilisirter Zuckerwasserlösung beigegeben. Auch reines Zuckerwasser wurde in einigen Gläsern mit mehreren Tropfen der inficirten Bouillon in serienweiser Abstufung, wie beim Plattenverfahren, versetzt. Wie stets bei meinen bakteriologischen und mykologischen Arbeiten, so wurden auch hier die Züchtungsversuche ohne Brutschränke bei Zimmertemperatur von allerdings — Mai, Juni 1897 — beträchtlichen Tageserhebungen angestellt. Die meisten Gläser befanden sich vor directem Sonnenlicht geschützt; einem zu starken Wasserverlust der Nährböden wurde, wo solches angängig, bezw. erforderlich war, durch „Begiessung" mit abgekochtem, gelegentlich auch gezuckertem Wasser vorgebeugt. In gleicher Weise wurde mit dem Material des 2. Falles verfahren, indem theils das Sputum im Ganzen, theils die aus demselben isolirten gelben Körner ausgesät wurden, nachdem sie in angegebener Weise zertheilt worden waren. Zuerst beginnt nun der gesuchte Pilz[1]), von anderen Mikroorganismen abgesehen, in zuckerhaltigen Medien zu keimen, um so schneller, je wärmer die Tagestemperatur bei den angestellten Versuchen war. Bei parallel angelegten Aussaaten erscheinen die ersten grauweissen punktförmigen Colonien an der Zuckerwasseroberfläche, nächstdem die gleiche mittlere Zimmertemperatur vorausgesetzt, auf der Bierwürzegelatine, alsdann auf Zuckerwasseragar, schliesslich in Zuckerwassergelatine, zuletzt auf Agar und Gelatine. Nur ein ganz

[1]) Ich beschreibe zunächst die eine der von mir als Actinomykose-Erreger angesehenen Species „Cladosporium Actinomycosis", wahrscheinlich die, welche Ferd. Cohn der Gruppe: „Streptothrix Försteri" zurechnet.

spärliches Wachsthum war auf Kartoffeln zu constatiren, während auf Serum bis zu einem gewissen Grade bereits auf anderen Nährböden entwickelte Colonien nur nothdürftig bei den genannten Temperatur-Verhältnissen fortzuwachsen vermochten. Im Allgemeinen genügten oft schon 48—72 Stunden, um das Gedeihen dieses oder jenes Keimlings festzustellen. War derselbe in Gelatine eingebettet, so bemerkt man zunächst ein winziges, graues Pünktchen, das allmählich, mit der Lupe betrachtet, nach allen Richtungen radiäre feinste, äusserst dicht gestellte Strahlen aussendet, die bei Hirsekorngrösse einen kleinen, grauen, etwas gelblich und metallisch glänzenden, mit blossem Auge wie eine homogene Bakteriencolonie aussehenden Globulus bilden. Langsam schreitet nun das Wachsthum der Mycelbildung entsprechend fort, so zwar, dass die grössten „unterirdischen“ — sit venia verbo — Colonien selten grösser, als eine mittlere Erbse werden, meist die Grösse eines Hanfkorns nicht überschreiten, während dicht der Oberfläche eingeschlossene Heerde mit dem Moment der Vorwölbung zum Contact mit der Luft die Fructification erkennen lassen. Es bildet sich über die ganze freie Fläche der Pilzanlage ein feiner, chausseestaubähnlicher, mattgrauer Belag, bisweilen mit Beimengung eines leicht hellbräunlich-gelben Farbentones: die Keimlinge, Sporen, Conidien, wie man sie einstweilen nennen mag. Das Aussehen der Colonie mit entwickelter Fructification erinnert entschieden an einen feinen Sammet- oder Peluche-Ueberzug. Auch die die Oberfläche der Gelatine durchbrechenden, bezw. sogleich oberflächlich angelegten Pilzcolonien zeigen bald einen Abschluss ihrer Volumenzunahme analog den rings umschlossenen Keimcentren. Eine Verflüssigung der Gelatine scheint, wenn überhaupt, nur sehr unwesentlich in der nächsten Umgebung der Colonie einzutreten; eine Verfärbung derselben findet nicht statt, nur einmal sah ich eine leichte rosa Färbung der benachbarten Partien. Selten bildet sich ein Conflux mehrerer Colonien an der Oberfläche, dagegen ist solches bei Agar die Regel. Die Knötchenentwickelung der einzelnen Pilzcentren ist hier fast dieselbe, wie bei den in Gelatine oberflächlich gelagerten. Allmählich confluiren die einzelnen Centren. Andererseits können vereinzelt angelegte Vegetationen sich rasenförmig ausbreiten und den ganzen Boden continuirlich bewach-

sen. Hierbei hatte ich jedoch meist den Eindruck, als wenn von den ursprünglichen Anlagen aus losgelöste und in der Umgebung versprengte Sprösslinge zu neuen Zweigplantagen führten, die dann durch gegenseitige Berührung zu einem scheinbar geschlossenen, locker cohärenten Pelz sich vereinen. Es spricht für diese Art der Rasenbildung auch die leichte Trennbarkeit des Bezuges in einzelne Partikeln, während man sonst bei Schimmelpilz-Vegetationen einer fest verfilzten Masse begegnet, die nur schwer mit der Oehse abzutheilen ist. Diese Erscheinung hat in dem Umstand ihre Erklärung, dass der Actinomycesrasen vorwiegend aus einzelnen Pilzkeimen, den meist im Stadium der Fructification angetroffenen Entwickelungsstufen analog dem Hefenwachsthum besteht und nur vorübergehend ein kaum verflochtenes und verhältnissmässig wenig verzweigtes Mycel bildet, während die anderen Schimmelpilzarten ein sehr dichtes Hyphengewebe entstehen lassen. Zu einer wahren Verfilzung kommt es beim Actinomyces auch da nicht, wo vorwiegend, wie innerhalb der Gelatine, Fadensprossbildung statt hat. Die Anordnung der Fäden ist eine strahlige, die Ausbildung von Seitensprossen eine wenig ausgiebige, da auch letztere sehr bald ihren Enden die Sporensprossen entkeimen lassen. Bei älteren geschlossenen Pilzrasen auf Agar bilden sich sehr eigenartige Wulstungen, so dass die Oberfläche mit vielfach gewundenen Runzeln bedeckt ist (Taf. XIII Fig. 1). Die Farbe changirt alsdann in ein dunkleres schmutziges Grau. Selten begegnet man bei auf Agar gewachsenen Culturen längerem Fadenwachsthum, hier herrscht die je nach dem Stadium der Fortpflanzung und Entwickelung einfache, getheilte, ausgebuchtete, gestielte, bezw. auch verzweigte ein-, zwei- und mehrsprossige Keimzellenform von Hefe-, Keil-, Birn-, Zapfen, Citronen- und Eigestalt vor, wie deren ausgiebiger Formenreichthum und generativer Formenwechsel auf den Tafeln XIII und XIV in einzelnen besonders typischen Exemplaren wiedergegeben ist. Am schnellsten geht das Wachsthum vor sich auf Bierwürzegelatine und in Zuckerwasser. Während in letzterem Substrat innerhalb weniger Tage hell grauweisse schwimmende Rasen von bisweilen bis zu höchstens 1 cm Durchmesser sich entwickeln mit ähnlichen generativen Differenzirungsvorgängen an der wenig gewölbten.

Aussenseite, wie auf Agar, kommt es in der Bierwürzegelatine zu einem von den Rändern der ersten Sprossanlagen rasch sich über die ganze Unterlage ausbreitenden, continuirlichen, kaum 1 mm starken Bezug in Form eines dünnen Häutchens von graugelblicher Farbe, an der Unterfläche mit Mischung eines leicht oliven Farbentons. Auch hier entsteht der Rasen vornehmlich durch secundäre Aussaat von den ursprünglichen Keimcentren aus durch peripherisch versprengte Individuen, die sich zu neuen Colonien 2., 3. und weiterer Generationen[1]) entwickelten. Ein eigentliches Fortkriechen der primären Sprossen möchte ich zwar nicht gänzlich in Abrede stellen, habe solches aber nicht mit Sicherheit beobachten können, wie bei den Thallophyten, wo erst das Mycel peripherisch wuchert und sich dann mit dem Sporenlager bedeckt. Erst nach mehreren Wochen, nachdem die Colonie in ihrem Wachsthum abgeschlossen erscheint und einige Zeit sich nicht vergrösserte, kann man auf Agar eine peripherische Ausstrahlung 2. Grades wahrnehmen; mit der Zeit erfolgt dann eine weitere peripherische Ausbreitung. — Beim Actinomyces kommt es immerhin zu keinem grossen Thallus: weit über die Grösse einer Linse habe ich die einzelnen Colonien selten gedeihen sehen. Es fängt alsdann die endständige Fructification der Fäden und die ihrer spärlichen Seitensprossen schon sehr bald nach dem Austritt der eigentlichen Hyphe aus der Keimzelle an und wird unmittelbar von der Loslösung der Conidien, bezw. Sporen vom Mutterboden und deren fernerer, sehr abundanter Vervielfältigung durch Theilung, Knospung und Sprossbildung gefolgt. In der nächsten Umgebung der ersten

[1]) Die Selbstaussaat erfolgt zum Theil, wie ich solches auch bei Kokken und Bakterien feststellen konnte, durch Ruptur keimreifer Samenzellen, deren Inhalt, wie bei den phanerogamen Pflanzen, durch den Prozess des Platzens der Hülle fortgeschleudert wird. Man sieht die Reifung durch die feinen Fruchtzellwandungen hindurch in Gestalt eintretender feiner Granulirung erfolgen und gewahrt häufig die nach dem Bersten leeren Kapseln mit fetzenförmig lacerirten Oeffnungsstellen. — Andererseits trifft man in der Umgebung einer Anlage auf dem Wege der Selbstaussaat durch die Luft versprengte Keimanlagen, die sich darin wie Ableger gleich der Muttercolonie entwickeln. — Die gleiche Erscheinung begegnet einem beim braunen Actinomyces, den ich in erster Linie für die Causa morbi ansehe und weiter unten bespreche.

Anlage entstehen nach einiger Zeit beim Oberflächenwachsthum kleine, verschieden zahlreiche Ableger in Form von wenig erhabenen Knötchen, deren Verzweigungen mit denen der Nachbar-, bezw. Muttercolonie schliesslich verwachsen, ohne ein derart wirres Fadengeflecht zu erzeugen, wie z. B. Penicillium und andere Trichophyten. Auf diese Weise entsteht auf Agar, Bierwürzegelatine und gelegentlich auch Zuckerwasser in der Regel ein geschlossener Ueberzug, der von zahllosen abgelösten Fruchtzellen übersät ist. Für diese Art der Rasenbildung durch Anlage mehrfacher Generationen von einem, bezw. mehreren Centren aus spricht die Beobachtung, dass ein derartiges Umsichgreifen des Wachsthums bei Colonien, die rings von Gelatine eingebettet sind, niemals eintritt, vielmehr hier, wo eine Disseminirung von Keimzellen kaum möglich ist, die einzelne Keimanlage bei einer gewissen Altersgrenze, etwa der 3.—4. Woche und nicht über die angegebenen Grössenverhältnisse hinaus theils weitere, rein generative Entwickelungserscheinungen am Ende der ausgewachsenen Strahlenbüschel zeigt, theils involutiven Prozessen unterworfen erscheint. Die Fadenenden zeigen nehmlich um diese Zeit in genanntem Nährboden makroskopisch wahrnehmbare, gelblich gefärbte Knötchenbildungen, so dass die Peripherie der Globuli, die mit der Zeit auch gelblich werden, wie mit Pünktchen, etwa den Endgebilden der Staubfäden bei Blumen entsprechend, besetzt ist. Es sind das Zeichen von Vermehrungsvorgängen der endständigen Fructificationsorgane, die innerhalb der Gelatine fast nie zur vollen Entwickelung und kaum jemals zur Abstossung kommen. Es entsteht hier vielmehr eine Art secundärer Stammkeimung, indem die sich nicht loslösenden Fruchtzellen, die auch nie den Differenzirungsgrad von morphologisch selbständigen Wesen erlangen, wie beim Oberflächenwachsthum, am Fadenende, bezw. dessen Reisern neue Keimfäden treiben, bisweilen nach mehreren Seiten zugleich. Durch diesen Folgezustand einer gehemmten rechtzeitigen Fructification entwickelt sich an den Enden der sonst Fruchtzellen erzeugenden primären Fäden ein mehr wirres Geflecht der auswachsenden Keimschläuche 2. Grades. Manche Zellen mit ihren Ausläufern, welche Tannenästen in ihrer Stellung zum Stamm nicht unähnlich sind, geben bei dieser Art von Stammkeimung oft

recht barocke Bilder, die stellenweise an kleinste Milbenformen erinnern. Sehr selten findet eine ächte Knospenabschnürung in Zapfenform statt. Die Endäste 1. und 2. Grades lassen dann vielfach einen mehr wellenförmigen Contour erkennen, der zum Theil wohl mit auf die nicht perfect werdenden Seitenausbuchtungen und Abschnürungsprozesse zurückgeführt werden kann, dann aber auch durch eine diesem Myceten eigene Erscheinung ihre Erklärung finden mag, das ist nehmlich eine sehr auffallende Winkel- und Kniebildung im Verlauf der Hyphen, zumal an Stellen abgehender Knospen und Seitenzweige. Eine Wiederholung dieser winkelförmigen Sprossbildung, oder Abknickung der Keime zur Wuchsrichtung der Mutterzelle, wenn sie rasch hinter einander angelegt wird, führt hie und da zu fast geschlossenen Kreisbildungen oder Vielecken, wenn sie gleichwerthig erfolgt, zu Zickzacklinien, wenn die Abzweigungsknickung eine wechselseitige war. Die sich so ergebenden Figuren sind auf Taf. XIII und XIV mit verzeichnet. Eine Abbildung der eigenartigen Geflechte und der diesen zum Ausgang dienenden Stammzellen ist einer ausführlichen Besprechung der Species „Cladosporium“ vorbehalten.

Noch einer Erscheinung sei hier Erwähnung gethan. Die einzelnen Colonien wachsen auf der Unterlage, namentlich wenn diese in Agar besteht, sehr fest an und sind behufs Uebertragung und Fortzüchtung schwer los zu machen. Dieselben sinken auf Agar auch etwas ein, so dass ihr Rand oft tiefer liegt, als die umgebende Agarfläche. — Der Medienwechsel innerhalb der erwähnten günstigen Nährböden wird gut ertragen und kann der Pilz in unbegrenzter Anzahl von Generationen fortcultivirt werden; er bleibt Monate lang fortpflanzungsfähig, keimt langsam, verträgt verhältnissmässig gut längeren Wasserverlust. Auf flüssigem Substrat quillt er leicht, so dass z. B. auf Zuckerwasser gezogene Formen oft das drei- und mehrfache Volumen von den Ausgangsgebilden im Eiter annehmen. Fäden und Fruchtorgane lassen hier auch leicht die sonstigen endogen-generativen, plasmatischen Differenzirungsvorgänge[1]) erkennen. Erstarrtes Se-

[1]) Das rosa sich conglobulirende Keimplasma sondert sich vom cuticularen grünen, welches gleichfalls in Form grosser Kokken oder kleiner Kugelhefen intracellular sprosst und keimt. Zahllose solche grüne

rum, Kartoffeln und Eieragar halte ich für wenig günstiges Züchtungsmaterial. Verkalkungen habe ich an den Fructificationsorganen und Fadenendgebilden ausserhalb der thierischen Gewebe nicht mit Sicherheit nachweisen können, wohl aber, wie natürlich, Folgezustände der regressiven Metamorphose, wie Membranverdickungen und andere Hyperplasien dieser und jener plasmatischen Zellcomponenten. Die Frage, ob die Actinomyces-Zellen Kerne besitzen, muss, wenn man solche für Hefe- und Schimmelpilze als nachgewiesen ansieht, bejaht werden. Eine Isolirung von verunreinigenden anderen, mikrophytischen Elementen mit dem Koch'schen Plattenverfahren ist sehr wohl möglich, missglückt jedoch vielfach durch selbst einzelligen Individuen des Pilzes anhaftende Mikrokokken, die gewöhnlich schneller wachsen. Dadurch lässt sich der Strahlenpilz meist nicht behindern, denn oft habe ich beobachtet, wie auf breiten, intercurrent entwickelten Kokkencolonienflächen nachträglich die ausgesäeten Pilzkeime sprossten und die ausgebreitete mikrophytische Unterlage überwucherten, dieselbe gleichsam mit einem dichten, flachen Pelz überziehend und bedeckend.

Die Färbung gelingt mit fast allen Anilinfarben, doch auch mit anderen Farbstoffen. Für die tinctorielle Darstellung im Gewebe bevorzuge ich die Gram'sche Methode. Besondere Vorzüge der Weigert'schen vor dieser konnte ich nicht finden, das Orseilleextract hat sogar die Nachtheile leichter Zersetzlichkeit durch Mikroorganismen. Sehr gute Bilder giebt die einfache Färbung mit concentrirter wässeriger Fuchsinlösung. Auch die von Löffler und Anderen angegebenen Methoden der Tinction gaben gute Resultate.

Untersucht man Partikelchen von Culturen mikroskopisch, so steht man vor einem fast unbeschreiblichen Formenreichthum. Der erste Eindruck ist der, dass man eine Hefeart vor sich habe, doch erkennt man bei eingehender Betrachtung der einzelnen Entwickelungsstadien und der mannichfachen Gestaltungen auf

Körner findet man dann auch frei, besonders im Zuckerwasser herumflottiren, die nach Untergang oder Zersprengung der Mutterzellen frei wurden und sich frei vermehren. Dieselben entsprechen theilweise den in und um Actinomyces-Drusen im Eiter zu sehenden, so vielfach gedeuteten Körneransammlungen (s. hierzu Fig. 4 Taf. XIV).

verschiedenen Nährböden, dass es sich im vorliegenden Fall wohl ziemlich bestimmt um einen Repräsentanten der Species „Cladosporium“ handelt, einer als Pflanzenparasiten bekannten Mikrophytenart, die theils Hefe-, theils Trichophytencharakter erkennen lässt. Auf Taf. XIII und XIV sind verschiedene besonders prägnante Typen dargestellt, wie sie diesem oder jenem Entwickelungsstadium beim Actinomyces-Wachsthum entsprechen. Da die Erläuterungen der Figuren das hierbei Wünschenswerthe enthalten, so möchte ich hier nur kurz meine Ansicht über den Entwickelungsvorgang wiedergeben.

Aus einer „Fruchtzelle“ — ich möchte gerade diese Bezeichnung hier für das übliche Wort Spore oder Conidie wählen — entwickeln sich unter entsprechenden Vorbedingungen von geeignetem Nährsubstrat und Erwärmung[1]) ein, zwei und mehr Keimfäden, die, je nachdem die Keimzelle oberflächlich oder von Nährmaterial umgeben gelagert war, gleich oder später endständig, oder auch an kurzen Seitensprossen die Fructificationsorgane und Samenzellen, in Form des Ausgangsfruchtkörpers, bisweilen auch mehrerer solcher zugleich, hervortreten lassen. Letztere haben die Fähigkeit, sich ihrerseits unter günstigen Verhältnissen sogleich durch Theilung, Keimung und Knospung in 2-, 3-, ja bis zu 7facher Weise fortzupflanzen, wobei man nicht selten an einer Keimzelle zu gleicher Zeit die Theilungslinie und oft mehrfache Knospen-, bezw. Keimschlauchanlagen erkennen kann. Hie und da gewahrt man aus einer Keimzelle büschel- oder rosettenförmig mehrere Sprösslinge zugleich hervordringen. Diese Anordnung, oder auch die anfänglich innerhalb der Gelatine dominirende und centrifugale Fadenbildung um ein Keimcentrum herum, die noch durch Seitensprossung vermehrt wird, lässt die strahlenförmigen Gruppirungen des Pilzes entstehen, wie sie besonders im thierischen Gewebe leicht angetroffen werden, wo das Stadium der Mycelbildung ein bald vorübergehendes ist. Zu einer Rosettenbildung

[1]) Die Uebergangsjahreszeiten haben nach meinen Beobachtungen, z. B. bei manchen chronischen Ekzemen und sonst bei Mykonosen, exacerbirenden Einfluss, der mit vegetativen Prozessen im Leben der betreffenden Mikrophyten, mit anabiotisch-generativen Vorgängen im Phytoplasma Hand in Hand geht.

ist, wie auch aus den Abbildungen ersichtlich, eine voraufgehende Hyphenentwickelung also nicht unerlässlich, wenn auch im Thierkörper, wo die Strahlenform keineswegs die einzige Gruppirungsart darstellt, der Entstehungsmodus in der Regel der sein wird, wie ich ihn für die in der Gelatine sich bildenden Pilzanlagen oben geschildert habe, wobei nicht zu vergessen ist, dass eine eigentliche Fruchtzellenbildung erst durch Berührung mit der Luft, also mit Erreichung der Gelatineoberfläche, gezeitigt wird. Hier sind alsdann die Fructificationsprozesse ganz ausserordentlich rege, wenn man die 3fache Fortpflanzungsmöglichkeit des Myceten durch Theilung, Knospung[1]) und Sprossbildung erwägt, welche Zustände oft gleichzeitig an einer Zelle zu beobachten sind, wie ja auch bei anderen Hyphomyceten eine deutliche Vermehrung der einmal losgelösten Sporen oft in reichem Maasse durch Zwei- und Dreitheilung, sowie durch Kettenbildung statt hat. Beim Actinomyces sind somit für eine continuirliche Arterhaltung und Verbreitung in ausgiebigster Weise die Verhältnisse ausserhalb des Thierkörpers ganz besonders günstige.

Die gleiche Species der beschriebenen Cladosporium-Art konnte nun aus dem Sputum jenes Falles menschlicher Actinomykose gezüchtet werden, was dagegen nicht für einen gleich zu beschreibenden anderen Fadenpilz gilt, der aus den Eiterkörnern beim Kiefertumor des Rindes isolirt wurde. Derselbe war mir bisher noch nirgends begegnet und bot morphologisch, wie durch sein sonstiges Aussehn so viel Markantes, mit den Formverhältnissen des Strahlenpilzes Analoges, dass ich ihn, soweit man daraus mit Sicherheit urtheilen kann, gleichfalls und zwar in erster Linie als einen Erreger des mit dem Namen Actinomykose bezeichneten Krankheitsbildes ansprechen möchte. Fast gleichwerthig nach Dauer, Form und Farbe in den ersten Stadien der Entwickelung, in fast gleicher Weise, wie hinsicht-

[1]) Die Knospung kann unmittelbar aus einer Fruchtzelle oder auch direct aus einer Hyphenwand perfect werden. Man bemerkt zunächst an der Knospungsstelle meist eine, bezw. mehrere knopfförmige Vorwölbungen, denen dann je eine, bisweilen auch mehrere Tochterzellen entkeimen. — Oft ist das erste Zeichen einer Fortpflanzung ein stärkerer Silberglanz an dem einen, voluminöser werdenden Zellenrande.

lich der Wahl seiner Nährböden, bildet er in der ersten Woche wohl umschriebene, knöpfchenartig prominirende, höchstens hirsekorn- bis hanfkorngrosse, gewölbte Ansiedlungen von Anfangs hellgrauer, dann graubrauner, auch wohl gelblicher, schliesslich chocoladenbrauner Farbe. Die einzelnen kleinen Gruppen lassen durch eigene Aussaat Nachbarculturen entstehen. So verwachsen allmählich mehrere Anlagen kleinster Rasen zu einem ziemlich dicken braunen Pelz, der mit der Zeit die für Schimmelpilzflächen charakteristischen Wulstungen sich bilden sehen lässt. Die einzelnen Colonien zeigen in der Mitte oft eine punktförmige Einziehung. Dies ist das Bild auf Agar und ähnlich auf Gelatine, welch' letztere, namentlich mit Zuckerwasserzusatz, ein recht günstiger Nährboden ist; das Wachsthum auf und in Gelatine ist ein langsames; in älteren Culturen nimmt die Gelatine eine braune Farbe an, ohne sich zu verflüssigen. Man sieht hier häufig secundäre Hyphenstrahlen von hellgraubrauner Farbe nach der freien Glasfläche vorgeschoben. Gut gedeiht der Pilz auf Bierwürze, dagegen kaum in Zuckerwasser allein, schlecht auf Rinderblutserum und in Urin. — Auf Kartoffeln bildet er dunkelbraune, fast schwarze, kleinste Knötchen und wächst äusserst langsam, wenig ergiebig. Mikroskopisch betrachtet findet erst eine ziemlich dichte Mycelbildung statt, deren Fädenenden, sobald sie soweit gereift sind, an der Oberfläche direct in der Wachsthumsrichtung kuglige kleine Sporen hervorspriessen lassen, und zwar meist mehrere, bis zu 8, 10 und mehr perlschnurartig hinter einander.

Doch kann man hier die eigenartige, bei Hyphomyceten nicht gar selten vorkommende Beobachtung machen, dass Sporen direct einer Fadenwand entkeimen (s. Fig. 3 Taf. XV.). Der Hyphe sitzt dann je nach dem Alter der Spore knopfförmig oder halbkuglig seitlich hie und da eine Spore auf, die allmählich sich loslöst und durch Theilung, Reihenbildung, auch wohl Knospung sich vermehrt, bis der günstige Zeitpunkt einer Fadensprossung eintritt. Bei manchen Culturanlagen prävalirt alsdann das sporoforme Wachsthum einer Spore aus der anderen, so dass manche Agar- oder Gelatineflächen mit braunem, allmählich voluminöser werdendem Staub ganz bedeckt erscheinen. Der Eintritt der braunen Farbe auf den erst fadenförmig ge-

wachsenen Pilzculturen dieses Actinomyces fuscus entspricht der Fructification mit zahllosen Sporen von Kugelgestalt. Mikroskopisch erscheint nun, wie bei Penicillium, die Oberfläche der Pilzanlage mit dichten, einzelnen, zum Theil in Mehrung begriffenen, gelblich-grünen Sporenhaufen überhäuft. Die pinselförmigen Sporengruppen fehlen hier natürlich, doch findet man regelmässig jene, oft gewundenen Sporenketten der einzeln aus einander, sei es noch am Stammorgan der Hyphe, sei es von dieser losgelöst, hervorkeimenden Kugelsporen. Man kann leicht alle Uebergangsformen der Theilungserscheinungen einer sich vervielfältigenden Spore beobachten und findet hierbei häufig durch nicht perfect werdende Theilung aus zwei Sporen hervorgehende Stäbchenformen (Taf. XV Fig. 4). Ferner fällt bei den generativen Erscheinungen gelegentlich auch Knospung auf. Andererseits können durch Verwachsen[1]) mehrerer benachbarter Sporen sehr pleomorphe Gebilde entstehen, die den Eindruck einer scheinbaren Seitensprossung machen und in ihrem Formenreichthum mit den Verhältnissen der Actinomyces im Eiter und Gewebe geradezu verwechselt werden können. Die Mannichfaltigkeit der Erscheinungsform wird nun noch vermehrt durch Sporen, die nicht in der angegebenen Weise der Theilung und Knospung sich mehren, sondern Fäden treiben, bezw. nachdem sie zunächst eine feine Körnung ihres glänzenden plasmatischen Inhalts erkennen liessen, bersten und schwärmsporen-, stäbchen- und kokkenartige Körperchen hervorschleudern, die, oft in grossen Mengen zwischen den leeren Sporenhülsen und den übrigen keimenden Elementen gelagert, ihrerseits der Vermehrung und Gestaltsveränderung fähig sind. Dieser Vorgang deutet meines Erachtens in manchen Fällen auf Befruchtungsvorgänge, indem

[1]) Die so mannichfach gedeuteten Kolbenbildungen des Actinomyces im Gewebe und Eiter sind nichts Anderes, als ein Zeichen der Fructification. Die Keulen und anderen Zellformen entsprechen theils einzelnen Fruchtzellen, wie sie auch in den Culturen vorliegen, theils sind sie durch Verwachsung mehrerer Kugelsporen, durch Keimprozesse unter ungesunden, seitens der antagonistischen Kräfte und Säfte der Körperzellen reactiv beeinflussten Lebensbedingungen entstanden, theils repräsentiren sie auch wohl in der Entwickelung zurückgebliebene und verkrüppelte Formen der Fructificationsorgane, bezw. irregulär-metaplastische cuticulare Wucherungsprozesse der verschiedenen Actinomyces-Arten.

die berstenden Sporen als die männlichen Elemente anzusehen sind, die das Sperma, welches übrigens auch die eigene Vermehrungsfähigkeit besitzt, hervortreten lässt. Rechnet man hierzu nun noch die Metaplasien und involutiven Wachsthumserscheinungen, wobei gelegentlich von Sporentheilungen entweder nur das Hüllenplasma für sich cuticular fortwuchert, so dass Bilder, wie bei der Diplokokken-Vermehrung zu Tage treten, oder das Innenkeimplasma und dessen Derivate als kleinste Bläschen fortvegetiren, so braucht man sich nicht zu verwundern, dass ein so verwirrender Pleomorphismus zu so divergirenden Auffassungen bezüglich der Abkunft, Bedeutung und einheitlichen Beurtheilung der einzelnen Bestandtheile einer Pilzspecies führen konnte. Die Figuren 1—4 auf Taf. XV suchen hier zu veranschaulichen, was eine Beschreibung an Ausführlichkeit noch zu wünschen übrig lässt. Dort findet man auch die eigenartigen, kolbigen Endgebilde an manchen Hyphen dargestellt. Noch eines Merkmals sei hier in Kürze gedacht. Den Fädenenden sitzen bei dieser Pilzspecies, von deren botanischer Rubricirung ich einstweilen absehen möchte, doppelt contourirte, binsenförmige, im Vergleich zu der Hyphe dunkler und mehr olivgrün pigmentirte Glieder auf, die vielfach auch abgelöst, hie und da mit einem Stück anhaftenden Fadenendes angetroffen werden und am besten wohl als eine Art Basidie zu deuten sind, wenn man dieselben nicht als Sporenbildung und Verwachsung solcher am Stamm ansehen will, wie diese auch an freien Sporenmetamorphosen (Fig. 2—4 Taf. XV) zu beobachten ist. Die Struktur der einzelnen oder der Diplospore ist derart, dass um das grünglänzende, theils homogene, theils mit Plasmakeimlingen körnig gefüllte Innere sich ein hellgelblich glänzender, von einer scharf gezeichneten, feinen schwarzen Linie umsäumter, schmaler Ring herumlegt, der seinerseits von einem feinen, hellen Lichthof umkleidet wird. Im Ganzen genommen ist bei dieser braunen Species das Wachsthum der einzelnen Pilzanlage bis zur Fructification schneller abgeschlossen, als bei der vorher beschriebenen grauen Art; erst nach Wochen entstehen peripherische Sprossungen zweiten Grades, namentlich bei Uebertragung auf frischen Nährboden. — Die einzelnen Vegetationen sind bei der ersteren eher noch kleiner, nie über Hanfkorngrösse hinausgehend. Die

Samenzelle ist, zum Unterschiede von den sehr pleomorphen Fruchtzellgebilden beim Cladosporium Actinomycosis oder Actinomyces cereus, zur Zeit ihrer Entstehung beim A. fuscus stets sphärisch und erst durch Verwachsungen mehrerer Zellen, oder Wachsthumshemmung einzelner, wie reihenweise aus einer hervorgegangener Sporen bilden sich Formen und Gruppirungen von Zellen der Cultur, wie sie sonst nur in Eiter und Gewebe aufzufinden sind. Durch den Vorgang wandständiger Sporenknospung an den Hyphen, die bald regressiv entarten, gekörnten feinen, grauen Fädchen, von kleinen Knopfbildungen in ihrem Verlauf hie und da unterbrochen, gleichkommen, durch secundäre Sporenkeimung an Zweigfäden, Vermehrungsvorgänge der Sporenanlagen an den Fäden entstehen nicht selten mit denen im Thierkörper absolut identische Zellbilder, wobei ich ganz besonders auf die eigenartig verzweigten Endbäumchen mit ihren verschiedenen Knospen hinweisen möchte, wie ich sie in Fig. 2 Taf. XII nach Befunden im actinomykotischen Eiter, in Fig. 3 Taf. XV nach solchen der Reincultur des Actinomyces fuscus darzustellen bemüht war. Ein weiterer Unterschied dieser Art von der grauen besteht in den geringeren Dimensionen der Einzelspore jener gegenüber den einer solchen entsprechenden Fruchtzellen dieser Species. Es ist schwer, hier einheitliche Maassverhältnisse in Mikromillimetern anzugeben, da die Entwickelung von heute auf morgen bereits Grössenunterschiede ergeben würde. Ich sehe deshalb von Maassbestimmungen vor der Hand ab. Stets stellte sich nun bei den Culturversuchen aus den Eiterkörnchen des actinomykotischen Eiters eine sehr feinsporige, grün blühende Penicilliumart ein, deren Sporen von einer erstaunlichen Fruchtbarkeit den Nährboden dicht überzogen bei verhältnissmässig schnell ablaufender und wenig ausgiebiger Mycelbildung. Die Pathogenität derselben und einen wahrscheinlich causalen Zusammenhang mit der Actinomykose lasse ich für's erste dahingestellt, möchte nur hervorheben, dass die Anfangs bläulich-grüne, später graugrüne, olivgraue, hauptsächlich sporoform wuchernde Pilzanlage mikroskopisch aus kleinen, graugrünen, homogenen, oft ovoiden und keilförmigen Fruchtzellen besteht, die in Fig. 5 Taf. XV in einigen Typen dargestellt sind. Es ist mir vielfach begegnet, dass Culturen der beiden anderen Species, die mir bereits rein

erschienen, nach einiger Zeit von dieser graugrünen Form überwuchert, bezw. stark gemengt wurden, so dass schliesslich die grüne Farbe dominirte und der Anfangs braune Sporenstaub einer Agarcultur des Actinomyces fuscus allmählich in's Grüne changirte. Züchtung und mikroskopische Analyse liessen bald die beiden Componenten der Sporenhaufen auseinanderhalten.

Die endgültige Entscheidung über die Frage, welche der 3 Pilzarten[1]) für sich im Stande ist, Actinomykose zu erzeugen, ob jeder derselben diese Fähigkeit innewohnt, inwieweit ein Coëffect der einzelnen Factoren anzunehmen ist, überlasse ich den derzeitigen Impfversuchen, um mich zum Schluss dieser Ausführungen noch einigen mehr pathologisch-anatomischen Betrachtungen zuzuwenden.

Impft man im hohlen Objectträger frisches Blut[2]) mit einigen Körnchen einer Actinomycescultur der erst beschriebenen Species, so fällt eine bereits nach wenigen Minuten eintretende Violettfärbung des Blutes auf. Mikroskopisch sind die Pilzgruppen bald von einem dichten Wall von Leukocyten umlagert, die gleichsam plasmatisch zerfliessend eine geschlossene, hellgrauglänzende Schicht um die Keime bilden. An einzelnen Stellen fällt ein lebhaftes Bewegungsspiel der nackten Plasmablasen der Leukocyten auf, namentlich dort, wo letztere mehr isolirt sind. Die Kerne und das Hüllenplasma sind meist central gelagert, retrahirt. Nicht selten begegnet man von Leukocyten eingeschlossenen Pilzzellen innerhalb eines Blutkörpers; andere Leukocyten enthalten körnigen, grünen Detritus und sonstige Derivate der Pilzvegetationen. Da ich die gleichen Vorkommnisse von innerhalb der Leukocyten incorporirten Actinomyceszellen auch im Eiter feststellen konnte, so unterliegt diese a priori ja

[1]) Anm. während der Correctur: Kürzlich isolirte ich aus dem Urin einer wahrscheinlich actinomykotischen Pyämie eine dem Actinomyces fuscus systematisch nahe verwandte Pilzspecies von olivgrüner Farbe, über die ich später eingehend berichten werde.

[2]) Im Blut findet eine verhältnissmässig spärliche Vegetation der Pilzzellen statt, desgleichen sind die generativen Vorgänge nicht derart abundant, als ich erwartete. Rege ist hier die endogene Sporenbildung, Differenzirungen des Innenplasmas in Gestalt von Conglobulation der rosa Plasmablasen (vgl. das mangelhafte Wachsthum auf Serum).

selbstverständliche Thatsache der Phagocytose auch für diesen Pilz keinem Zweifel[1]). Sehr interessant und zur Beurtheilung der reactiven Vorgänge im Thierkörper von Wichtigkeit ist nun der Umstand, dass die gleichen leukotaktischen Erscheinungen innerhalb des actinomykotischen Gewebes um die Pilzgruppen nachzuweisen sind. Die hier oft anzutreffenden glänzenden plasmatischen Umlagerungen der Drusen, zumal junger Entwickelungsstufen, entsprechen Leukocyten-Confluxen in der beim künstlich im hohlen Objectträger angestellten Versuch gedeuteten Art des Hervorquellens und Confluirens des Leukocyten-Innenplasmas aus den zugehörigen Zellkörpern. Auf diese Art werden leicht Zell-Conglomerate geschaffen, die mit Riesenzellen[2]) zu verwechseln sind, auch wohl oft schon für solche angesehen wurden. Die Zeichnungen Fig. 7 und 8 Taf. XIV suchen diese Verhältnisse zu illustriren. In denselben bemerkt man auch die um ältere Pilzansiedlungen entstehenden Gewebslücken wiedergegeben. Oft deuten nur die letzteren die frühere Anwesenheit einer Actinomyces-Einlagerung und der reactiven Gewebsschmelzung des Granuloms in ihrer Peripherie an. Auf eine genauere histologische Darstellung des actinomykotischen Prozesses gehe ich hier nicht ein. Es ist aus Mittheilungen anderer Pathologen genugsam bekannt, dass an gewissen Prädilectionsstellen derbe Tumoren auftreten, deren Hauptkennzeichen nach Esmarch die „brettharte Infiltration" ist, meines Erachtens kein differentiell-diagnostisches Kriterium. Das Grössenwachsthum ist meist ein beschränktes, es besteht Neigung zur eitrigen Schmelzung und zur Metastasenbildung, ja zur Verbreitung, Infection und Vergiftung[3]) des Körpers in toto nach Art pyämischer Prozesse. Die

[1]) s. hierzu meine Publication in diesem Archiv. Bd. 141. 1895.

[2]) Vielleicht sind die Mehrzahl der Riesenzellen bei infectiösen Prozessen nichts Anderes, als solche Leukocyten-Associationen. So deutet Giovanni Weiss (dieses Archiv. Bd. 68. S. 59) die Riesenzellen als Zusammenfluss mehrerer Granulationszellen.

[3]) Dass den verschiedenen Trichophyten wie den Bakterien und Mikrophyten überhaupt, zumal den pathogenen, Toxine, ja unter Umständen analog den Alkaloiden höherer Pflanzen, pharmakodynamische Potenzen innewohnen, unterliegt keinem Zweifel. Eine dankenswerthe Aufgabe für Phytochemie und Pharmakologie wäre es demnach, die verschiedenen Species in dieser Richtung zu analysiren und am Thier ein-

Metastasen werden bedingt einerseits durch die grosse Triebkraft der Pilzvegetationen und Hyphomyceten an sich, der selbst, wie beim Merulius lacrimans, das festgefügte Holzgewebe keinen genügenden Widerstand entgegenzusetzen vermag, geschweige denn das weit weniger resistente animalische, andererseits durch Verschleppung keimreifer Zellen in den Leukocyten. Vermöge seiner im Vergleich zum pflanzlichen Zellapparat weit überlegenen antagonistischen Potenzen der Zellmobilisirung und Phagocytose hat der Thierkörper unzweifelhaft ein Prae vor seinen mikrophytischen Feinden; den Fadenpilzen gegenüber sind diese jedoch unzureichend, wie ich anderenorts dargestellt habe. Zellige Umlagerung und Intussusception sind zumeist dynamisch recht wirksame Bollwerke, aber auf die Dauer unzureichend, denn gerade in der Phagocytose liegt die Gefahr, dass durch resorptive Prozesse mit Leukocyten in ihnen noch fortlebende und ihren Wirth überlebende pflanzliche Elemente in die Blutbahn gelangen. Des Weiteren prävalirt das Phytoplasma durch seine ganz unbegrenzte und vielseitige Fruchtbarkeit und Vermehrungsfähigkeit vermöge zeitlich überaus schnell ablaufender und sich wiederholender Fructificationsvorgänge an den betreffenden Organen, ihren Zellprodukten und deren Derivaten. Zur Zeit wird es ja noch allerdings bestritten, ob innerhalb des animalischen Gewebes eine Fructification von Thallophyten eintritt; die Versuche von Grawitz, ja die einfache Erfahrung bei Züchtungen der Myceten auf künstlichen Nährböden, wo eine Fruchtzellenbildung z. B. fast nie innerhalb der Gelatine, sondern nur bei Berührung mit der Luft erfolgt, sprechen ja vernehmlich genug dagegen, dennoch kann meines Erachtens die Sporenwucherung des Actinomyces auch im Gewebe nicht wohl bestritten werden, wenn man die erwähnten, dabei zu Tage tretenden Erscheinungen mykologisch richtig würdigt. Wenn auch wohl stets eine endogene Sporenentwickelung, wie bei Bakterien, auch bei Hyphomyceten im Thierkörper stattfindet, — die Rosa-Plasmablasen

schlägige Experimente anzustellen. Die Immunitätslehre, die pathologische Mykologie, ja gewiss nicht in letzter Instanz die Therapie würden durch eine wissenschaftliche Mykochemie, die meines Wissens noch in den Windeln liegt, befruchtet und wesentlich gefördert werden können.

in den Hyphen, Fruchtzellen und ausserhalb derselben frei, z. B. im Blut[1]) sich vermehrend, sind dem Keimplasma der Sporen bei Schizomyceten analog — so kann von einer eigentlichen Befruchtung nur bei Berührung voll entwickelter, an der Luft gereifter Fruchtzellen, bezw. deren heterogener plasmatischer Produkte und Elemente die Rede sein. Auch innerhalb der Hyphen giebt es gewiss kryptogamische Vorgänge; die Endosporen sind jedoch wohl kaum keimfähig, vielmehr kann eine Faden- und Mycelbildung immer wieder erst aus ächten Fruchtzellen[2]) — ich gebrauche dies Wort zum Unterschied von dem Begriff Spore — hervorgehen. Das Beispiel des Actinomyces lehrt nun, dass sehr wohl im Gewebe des thierischen Organismus, wo das Wachsthum doch immerhin auch innerhalb der festgefügten

[1]) Da ich bisher nicht über einschlägiges Material verfüge, konnte ich die interessante Frage nicht weiter verfolgen, ob bei Actinomykose mykotische Elemente in Blut und Urin nachzuweisen sind, doch zweifle ich nach meinen Erfahrungen bei Syphilis, Krebs und Herpes nicht daran, dass Sporen und deren Derivate auch bei Actinomykose im Blut kreisen und sich fortentwickeln, und neue Zufuhr vom Locus morbi erhalten, wenn dieser nicht bald und gründlich beseitigt wird. Die hieraus zu folgernden Möglichkeiten von Recidiven und Heredität der Actinomykose, ihrer geschlechtlichen Uebertragung, wie z. B. bei Lues, möchte ich nur vorübergehend streifen. Weit mehr praktische Bedeutung würde zur Zeit die Feststellung dieser Frage für die Hygieine der Schlachthäuser haben, ob das Fleisch actinomykotisch befundener Thiere nicht überhaupt zu beanstanden und nicht nur, wie derzeit, als minderwerthig anzusehen ist. Leider ist es ja durch Versuche noch nicht erwiesen, ob Actinomykose durch Fütterung übertragbar ist. Sobald als angängig sollen von mir Experimente in dieser Richtung angestellt werden. — In einem Fall schwerer Kachexie nach einem Bauchdecken-Abscess konnte ich im Blut Schimmelpilzelemente nachweisen, die ich nicht mit Sicherheit bezüglich ihrer Herkunft beurtheilen konnte, da die Cultur leider bald einging (s. S. 509 Anm. 1).

[2]) Im Blut z. B. bei Syphilis habe ich oft alle Stadien der Reifung von winzigsten sporogenen Plasmabläschen bis zu ausgewachsenen Samen- oder Fruchtzellen beobachtet. Danach ist immerhin die Fähigkeit auch der Endospore, sich zur keimreifen und auch geeigneten Orts wirklich keimenden Fruchtzelle zu entwickeln, nachgewiesen. Recidive nach tardivem Verlauf, Uebertragungsmöglichkeit, Heredität finden in diesen Thatsachen ihre Erklärung und, wenn es dessen bedürfte, ein neues Argument.

Granulationsgeschwulst ein aërobes bleibt, eine Fructification vor sich gehen kann, denn die Kugel-, Kolben- und Zapfenformen sind, wie schon erwähnt, nichts Anderes als Fruchtzellbildungen und durch die abnormen, antagonistisch seitens des Zooplasmas beeinträchtigten, pathologischen Entwickelungsbedingungen verursachte Verbildungen solcher, durch behindertes Wachsthum, gestörtes Freiwerden von einander, durch Inanition und gehemmte normale Vermehrung erzeugte Verwachsungen, Missgeburten der an sich sphärischen Gebilde, soweit jene braune Species dabei in Frage kommt. Hier kann man natürlich bis zu einem gewissen Grade von degenerativen Formverhältnissen sprechen, wenngleich ähnliche Zellcoalitionen und Metaplasien auch unter günstigen äusseren Lebensbedingungen in den Culturen vorkommen. Die erst beschriebene Cladosporiumart nun lässt fast identische Struktur und Formbildungen, ausserhalb des Thierkörpers gezüchtet, wie innerhalb desselben vegetirend, erkennen. Die besonders grossen Keulenformen in Eiter und Gewebe sind gewiss Angehörige dieser Species, können allerdings auch durch Verwachsung der kleinkugligen Fruchtzellenkörper von der zweiten Species ihre Erklärung finden. Schwieriger ist schon die Ableitung der gelegentlich im Gewebe und Eiter anzutreffenden winzigen Pilzelemente der Kolben-, Oliven- und Zapfenzellen, bezw. der feinsten centralen Mycelien, wie solche gleichsam als Zwerggebilde zum Unterschied von den oft sehr voluminösen, zehn- und mehrfach grösseren, sonst morphologisch mit ihnen absolut gleichwerthigen Pilzkörpern dicht neben einander gelagert sein können. Holz sieht in diesen Zwergzellen von ihm sogen. „Hungerformen“, dagegen möchte ich ihre Entstehung aus metaplastischen Vorgängen der plasmatischen Zellbestandtheile herleiten, wenn man ihnen nicht noch eine besondere Mikrophyten-Species zu Grunde legen will. Ich habe oben schon erwähnt, dass die Myceten die Eigenschaft besitzen, aus den einzelnen, scheinbar zusammenhanglosen und todtem Detritus gleichenden, auch wohl involutiven Resten der Zellcomponenten anabiotisch und quasi metamorphotisch neue Zellgebilde kleinster Art hervorgehen zu lassen. So bilden sich gelegentlich nicht nur aus dem Zelleninhalt aufgelöster Körper jene Keimplasmabläschen, sondern auch in dem Hüllenplasma, ich möchte sagen

der Cellulose der Pilzzelle schlummern generative Kräfte und man kann membranogen Zellneubildungen mit ihren Potenzen der Vermehrung und des Formenwechsels aus scheinbar abgestorbenen mikrophytischen Derivaten [1]) hervorsprossen sehen. Der Grund zu einem derart gestörten Parallelismus des Wuchstriebes der einzelnen Zellcomponenten liegt gewiss in abnormen Ernährungsbedingungen, vielleicht auch an ausbleibender oder verspäteter Befruchtung, an verschiedener generativer Potenz und manchem anderen bisher unerkannten Factor. Jedenfalls kann man mit Hülfe dieser rudimentären Art der Genese jene Zwergwuchsformen aus einer und derselben Species herleiten, analog den zu ihr gehörigen Kokkenstäbchen- und Hefeformen, ohne solche mit den Worten degenerative oder involutive Prozesse abzuthun, ohne indess soweit zu gehen, die Umwandlung von Kurzstäbchen in typische Drusen behaupten zu wollen, so lange eine solche für jeden einzelnen Fall nicht stricte erwiesen ist.

Zum Schluss noch einige reflectirende, wenn auch nicht unpraktische Gesichtspunkte

Unna sagt a. a. O. „Es ist jetzt sicher, dass die verschiedene klinische Erscheinungsform der Actinomykose bei Mensch und Thier auf verschiedene Pilzarten zurückzuführen ist“. Ferner sahen Roser und Andere „typische“ Actinomyces-Erkrankungen, in welchen die Kolben vollkommen fehlten. Ich kann nach meinen Beobachtungen dem nur beipflichten.

Auf diese Weise wird freilich die klinisch recht unbe-

[1]) Wenig anspruchsvoll und nicht wählerisch in der Ernährung, äusserst resistent gegen schädigende Einflüsse wechselnder Jahreszeit sind durch diese Lebenszähigkeit des winzigsten Plasmamoleküls den Myceten die günstigsten Bedingungen ihres Fortbestehens und des Wiederauflebens zu potenten Wucherungen gegeben. So erklären sich die latenten, auf mykotische Infectionen zurückzuführenden Krankheiten mit ihren relaxativen Perioden und exacerbirenden Manifestationen. Wer Blut in verschiedenen Krankheitsprozessen infectiöser Natur und in deren verschiedenen Stadien viel und eingehend untersucht, kann derartig an Generatio spontanea erinnernde Anabiosen von zellig wohl charakterisirten Individuen aus formlosem, scholligem Material mikrophytärer Provenienz feststellen und wird darin manchen werthvollen diagnostischen Fingerzeig zur Beurtheilung vieler noch ungeklärter Pathogenesen, bezw. zur experimentellen Erforschung derselben erblicken.

stimmte Actinomykose ein Sammelbegriff[1]) und man sollte, um Aetiologie und Symptomatik in der pathologischen Nomenclatur zu vereinen, mit der Zeit, wenn die betreffenden Erreger als pathogen sicher erkannt und specifisch von einander unterschieden sind, beginnen, etwa von Phytonosen mit Hinzusetzung des Namens der jeweiligen Mikrophytenspecies zu sprechen, bezw. um jeder Verwechslung mit Pflanzenkrankheiten als solchen vorzubeugen, von Paraphytosen oder Paraphytonosen, falls man nicht vorzieht bei der früheren Allgemeinbezeichnung Mycosis zu bleiben. Jedenfalls ist mit dem Begriff „infectiöse Granulationsgeschwulst" der Aetiologie eben so wenig gedient, wie der klinischen Beurtheilung.

Es steht wohl ausser Frage, dass mit wissenschaftlicher Vertiefung der pathologischen Mykologie, der Differenzirung[1]) der verschiedenen gekannten und noch ausstehenden pathogenen Pilzarten, wie der Erforschung ihres causalen Zusammenhanges mit den klinischen Folgezuständen manches noch recht dunkle Gebiet erschlossen und rationeller Therapie zugänglich gemacht werden wird. Sonach bleibt es in Zukunft sorgfältigen Fachstudien dieser Richtung vorbehalten, nicht nur die oft erwähnte „Mischinfection" causal zu analysiren, sondern in scheinbar einheitlichen Krankheitsprozessen, wie der Actinomykose und z. B. der Syphilis, den bösartigen Geschwülsten u. a. m., die ihnen zu Grunde liegenden mikrophytischen Parasiten bezüglich ihres nosogenen Werthes unter einander für den Fall der Rivalität mehrerer Arten und von zufälligen Eindringlingen harmloser, bezw. untergeordneter Art im Vergleich zum eigentlichen specifischen Agens zu sichten, die Spreu von dem Weizen zu trennen. Sicherlich wird man alsdann andererseits mehr und mehr zu der Ueberzeugung gelangen, dass bisher Auseinandergehaltenes ätiologisch auf einheitliche Principien zurückzuführen ist. Um ein Beispiel aus meinen Fachstudien zu nennen, so ist es mir stets aufgefallen, welch' unbestreitbare Formengleichheit von Pilzelementen in Schnittpräparaten von syphilitischen Initialsklerosen

[1]) Unna sagt a. a. O.: „Wir müssen uns an den Gedanken gewöhnen, dass es eine ganze Reihe verschiedener Strahlpilzarten giebt, welche sich sehr nahestehende, aber nicht völlig identische Krankheiten erzeugen." —

und späteren syphilitischen Produkten in den einzelnen Stadien und Fällen dieser Krankheit und in solchen bei Actinomykose dem vergleichenden Auge sich aufdrängte. Sporen von Hyphomyceten und deren Derivate lassen sich bei Lues nicht nur in den Schnitten und im Blut nach Gram gefärbt nachweisen, sondern die dazugehörigen Myceten[1]) sind von mir in einer Reihe von Fällen culturell isolirt worden. Ich möchte, um hier nicht zu weit abzuschweifen, nur betonen, dass dies keine Zufälligkeiten sein können; man hat aufgehört, die Fadenpilze als harmlose und accidentelle Schmarotzer anzusehen. In meiner letzten Publication habe ich meinen Standpunkt einer mykotischen Form der Syphilis mit pathologisch-anatomischen und histologischen Argumenten zu erhärten mich bemüht; eine bevorstehende, mehr experimentell-mykologische Arbeit soll in der erwähnten Richtung neues Beweismaterial für meine Auffassung beibringen. Erwägt man nun den histologischen und mykologischen Befunden im syphilitischen und actinomykotischen Gewebe gegenüber die grosse Conformität in der Struktur der durch jene Ursachen erzeugten Geschwulstbildungen mit centraler eitriger Schmelzung, sowie den progressiven, zu Metastasen[2]) neigenden Verlauf, so ist die Möglichkeit einer ätiologischen Stammverwandt-

[1]) Siehe hierzu die Fig. 8 Tafel XV abgebildeten Sporenformen eines schwarzbraunen, von mir sehr häufig im Blut von Lueskranken angetroffenen und aus diesem gezüchteten, höchst eigenartigen Myceten. — Neuerdings konnte ich ferner eine äusserst feinfädige Hyphomycetenart aus dem Blut und einer Initialsklerose zweier Fälle von Syphilis durch die Cultur isoliren und im Gewebe nachweisen. Der Pilz überzieht die Agarfläche mit einem dichten, kreideweissen Rasen von kalkähnlicher Beschaffenheit. Schliesslich sei noch als hierher gehörig erwähnt, dass ich in 2 Fällen von Herpes das Trichophyton tonsurans aus dem Urin züchten konnte. Der eine Patient starb an einem Rectum-Carcinom!

[2]) Von besonderem Interesse sind die Fälle von Actinomykose der Centralnervenorgane ohne vorher beobachtete Invasionssymptome. Siehe den Fall von Bollinger, dann Cincinnati Lancet Clinic. 10. Mai 1888. Primäre Actinomykose des Gehirns unter dem Bilde einer Art von Cystomyxom im 3. Ventrikel. Auch Job, De l'actinomycose des centres nerveuses, Thèse de Lyon, und ein Fall von Naunyn (Eulenburg's Realencyclop. II. Aufl.) gehören hierher. Job unterscheidet eine diffuse Form mit Meningitis von der mit solitären Tumoren.

schaft[1]) beider Prozesse keineswegs von der Hand zu weisen. Als weiteres Adjuvans kommt zu jener Anschauung die letzthin wiederholt gemachte therapeutische Erfahrung, dass das Kal. jodat.[2]) ein bei der Actinomykose sehr wirksames Agens darstellt. Nach vorstehenden Ausführungen dürfte die Behauptung wohl nicht als zu weit gehend erscheinen, dass bei Actinomykose und Syphilis Mischinfectionen vorkommen können, dass ferner ein gewisser Causalnexus bei jenen Infectionskrankheiten bezüglich verwandter Ursachen obwaltet. Das soll nicht heissen, Syphilis ist Actinomykose oder vice versa, sondern, bei der Syphilis mögen stammverwandte Abarten[3]) der Actinomyceten ätiologisch verantwortlich sein, und eventuell umgekehrt. — Ich schliesse diese Betrachtungen mit den, wie mir scheint, sehr zutreffenden prophetischen Worten O. Israel's, jenes auf dem Gebiete der Actinomyces-Forschung wohlverdienten Autors, welcher sagt: „Es ist anzunehmen, dass andere Organismen, welche nicht die glückliche Eigenschaft besitzen, in solcher Ausdehnung zu verkalken, wie der Strahlenpilz, sich vermöge ihrer Zartheit bei allen üblichen Einwirkungen der Wahrnehmung[4]) entziehen könnten. Vielleicht führen diesem Ver-

[1]) Das derbe gummöse Gewebe um verkäste Actinomyces-Knoten ist mit den Bindegewebswucherungen syphilitischer Produkte absolut identisch.

[2]) Malcoln Morris (The Lancet. 6. Juni 1896) vermuthet in Folge der specifischen Wirksamkeit des Kal. jodat. in vielen Fällen von Actinomykose eine Verwechslung mit Gummi. — Siehe auch ad vocem Jodkalitherapie der Actinomykose Jos. Jurinka, a. a. O.

[3]) Ich erwähne aus hierhergehörigen Mittheilungen nur: L. Dorr, Une nouvelle mucose à grains jaunes, ses rapports avec l'actinomycose. — Hesse, Cladothrix liquefaciens. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 92. XXXIV. — A. Illich, Pseudoactinomykose, Beitrag zur Klinik der Actinomykose. Wien 1892. — Unna, a. a. O. — Göppert, Der Hausschwamm. In einem Nachtrag der letztcitirten Arbeit sieht Th. Poleck den Merulius lacrimans als Causa morbi der Actinomykose an. — H. Eppinger, Cladothrix asteroides. — Schmorl, Streptothrix cuniculi. — Meine Abhandlung, Aussehen und Lagerung des Syphiliscontagiums im Gewebe. Dieses Archiv. Bd. 149. 1897.

[4]) Die in der Nachbarschaft von Actinomyces-Ansiedlungen im Gewebe versprengten einzelnen Pilzkörner, sowie Gruppen solcher können ausser durch Verschleppung mit Leukocyten sicher durch interstitielle Fadensprossung ihre Deutung finden, wenngleich die mit der Zeit verweste Fadenverbindung nicht mehr sicher nachzuweisen ist.

halten angepasste mikroskopische Methoden bei mancher ätiologisch dunklen Affection, deren parasitäre Entstehung man nach ihren Symptomen erwarten muss, noch zum Ziel."

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XII.

Fig. 1. a 2 Actinomyces-Vegetationen eines Eiterkorns aus einem central erweichten Tumor vom Unterkiefer eines Rindes. Frisch untersucht wie auch bei Fig. 2—6. b Fadenbildungen. c Fadengliederung, Endkolben- und Keulenbildung, von denen einige abgezweigt sind. d steril metaplastisches Endglied (s. Fig. 5 zu Taf. XIV).

Fig. 2. a—c wie Fig. 1. a Büschelbindung an einem Fadenende 2. Generation aus der Druse a. d Fadengliederung. e ein schön verzweigtes Endbäumchen.

Der Fig. 2 identische Pilzformen konnte ich in einem Fall von Actinomykose der Luftwege bei einem Bahnarbeiter im Sputum feststellen. Besonders fielen hier die unter d wiedergegebenen, vielfach gewulsteten und gewundenen Fadengliederungen auf, die meist gedrungen gleichsam in ihrem Längenwachsthum behindert erscheinen.

Fig. 3—6. Aus Actinomyces-Conglomeraten isolirte Einzelwesen des Pilzes von sehr mannichfacher Formbildung, die zum Theil auf Knospung, Keimung, Theilung und Gliederung beruht. Man beachte neben dem erstaunlichen Pleomorphismus die erheblichen Grössenunterschiede einzelner Zellen, die Körnchenformen der Fig. 6 und die eigenartigen Seitensprossungen und Verzweigungen mancher Zellen in Fig. 4. s. hierzu die Pilzformen in einem Gewebsschnitt.

Fig. 6 L. Ein Pilzkorn A innerhalb eines Leukocyten L. N Nucleus.

Fig. 6 C. Conglomerat von Einzelgebilden, das nicht strahlenförmig angeordnet ist.

Fig. 7. Schnitt durch das den Abscess umgebende schwielige Tumor-Gewebe. A Pilzansammlungen. Lü Lückenbildungen.

Fig. 8. Derselbe Schnitt stark vergrössert entsprechend der Stelle A_1 eingestellt, nach Gram gefärbt. R Scheinbare Riesenzelle einem Leukocyten-Agglomerat identisch (s. Taf. XIV. Fig. 7). Z Zellinfiltrate. In der Umgebung der Pilzcentren (A_2 jüngeres, A_3 älteres) sehr verschieden gestaltige und verschieden grosse Pilzindividuen x und Gruppen solcher. Man vergleiche die einzelnen Exemplare mit analogen Formen der Culturen auf Taf. XIII und XIV. Bei A_2 ist die umlagernde Zellinfiltration fortgelassen im Gegensatz zu A_4, welch' letztere Gruppe eine mittlere Entwickelungsstufe zwischen A_2 und A_3 einnimmt und ein Beispiel nicht strahliger Anord-

nung der Pilzzellen giebt. Die mehr sphärischen Körper entsprechen theilweise quergeschnittenen, bezw. von oben gesehenen Kolben.

Vergrösserung Fig. 1—6 und 8: Leitz Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1. Fig. 7 Objectiv 3, Ocular 1.

Tafel XIII.

Fig. 1. Makroskopisches Aussehen einer 3 Wochen alten Actinomyces-Agarcultur. Wellenförmig verschlungene Oberflächenwulstung und Runzelung. Dazwischen einige knotenförmige Erhebungen.

Fig. 2—6. Die äusserst pleomorphen Pilzelemente auf verschiedenen Nährböden gezüchtet und von der dritten Generation ab frisch untersucht. Man vergleiche die auffallende Conformität der Culturelemente mit denen des Eiters, aus dem die Culturen stammen, und den Bildern des Gewebsschnittes: Keulen-, Kolben-, Birn-, Zapfen-, Citronen-, Ei-, Kugel-, Stern-, Stab- und Fadenformen in buntem Wechsel. Besonders sei auf die Gruppenbildungen (Fig. 3) und die sehr mannichfachen Knospungs- und sonstigen generativen Erscheinungen hingewiesen.

Fig. 6 und 7 stellen ausser den verschiedensten Entwicklungsstadien Differenzirungsprozesse des plasmatischen Inhalts dar. Die meist doppelt contourirt anzutreffende Zellmembran ist nur bei einzelnen Zellbildern wiedergegeben. Durch Gliederung, Seiten- und Endsprossenbildung entstehen höchst eigenartige Anordnungen und Complexe von Metameren, bezw. Pilzelementen und Zellkeimen.

Fig. 7 lässt in der Mitte und rechts oben (x) eigenartig gebuckelte und unregelmässig gestaltete Zellen erkennen. Es sind das theils Stammzellenreste, von denen die Knospengebilde abgelöst wurden, theils veranschaulichen diese Formen die fast unbegrenzt multiple Genese von Zellsprossen aus den Mutterzellen (siehe hierzu auch Fig. 3). H Segmentirung und kolbige Endanschwellung einer Hyphe.

Tafel XIV.

Fig. 1 und 2. Verschiedene Actinomyces-Elemente einer Agarcultur: Individuen, Theil-, Spross- und Fadenformen. Letztere in Fig. 2. Man betrachte in Fig. 2 die Kreuzung zweier Seitensprossen bei x und die Seitenknospung einerseits, die eigenartige endständige Keimbildung an einer Hyphe andererseits (y).

Fig. 1. x Strahlige Anordnung der Sprösslinge. y 5fache Knospenanlage einer Mutterzelle, 3fache der einen entwickelten Tochterzelle. Letztere ist nebenstehend (z) bei stärkster Vergrösserung wiedergegeben (Contour der Hülle und Innenstruktur).

Fig. 3. Einige besonders charakteristische Knospenbildungen bei Actinomyces cereus, stark vergrössert.

Fig. 4 veranschaulicht die Körnerbildung innerhalb der Hyphen x (vielfach in schönen Reihen, wie bei Streptokokken) und freiliegend (y),

bezw. in Zellen eingeschlossen z. — Die Farbe dieser sporoiden Gebilde ist ein dunkles Grün. Im Gegensatz zu dieser, in Zuckerwasser-Culturen eintretenden, plasmatischen Differenzirung der epidermoidalen Protoplasma-Componente der Mikrophyten exo- und endogen sind bei x′ 2 Actinomyces-Zellen, die eine im Stadium der Theilung und gleichzeitigen Keimung wiedergegeben, wie solche in älteren Agarculturen aussehen. Die Bläschenbildungen stellen den generativen Prozessen des Hüllenplasmas analoge Vorgänge des Keimplasmas dar; die Farbe dieser Globuli ist rosa (siehe hierzu auch Taf. XIII Fig. 6 und 7).

Fig. 5. x weitere Differenzirungs-Prozesse der Plasmabestandtheile. Die theils gekörnten, theils homogen zusammengeflossenen, theils wandständigen, theils intern gelegenen Elemente haben hier gelbgrüne Farbe angenommen (anscheinend beginnende Verkalkung). z irreguläre epidermoidal-plasmatische Wucherung einer Pilzzelle. y normale Zellen. A 2 Actinomyces-Keime von menschlichen Leukocyten (L) incorporirt. Einige L enthalten zahlreiche grüne Körner. O Oxalsäure-Crystalle.

Fig. 6. a—d einige Fadenbildungen, theils homogen, theils in Metameren segmentirt. Seiten- und Endknospenbildung.

Fig. 7. Ein grosses Leukocyten-Conglomerat um eine Actinomyces-Gruppe A, menschliches Blut im hohlen Objectträger mit dem Pilz (Cultur) inficirt. Die Leukocyten sind plasmatisch ausgeflossen und confluirt. Das nackte Innenplasma (P) bildet mit den Centren der Kern- und Hüllenplasma-Reste (N) einen dicht geschlossenen Wall um die Pilzkörner. Fig. 8 in der Mitte stellt einzelne Leukocyten im Beginn dieser Plasma-Proliferation (Diglobulation) dar. Bei a b und c 3 unmittelbar hinter einander beobachtete Formveränderungsfiguren eines und desselben Leukocyten 3 Tage nach Herstellung des Präparates. P x eine isolirte freie Plasmablase.

Tafel XV.

Fig. 1. Sporen-Wuchsformen und Gruppirungen am Rande actinomykotischer Eiterkörnchen, nach einigen Wochen in Nährflüssigkeiten. Man beachte besonders die Reihenanordnung mancher Bilder und bei x Stäbchen- und kokkenartige Elemente und cuticular wuchernde und sich theilende Fruchtzellen. Einzelne Stäbchen entsprechen segmentirten Fadenresten.

Fig. 2. Fruchtzellenbilder einer Reincultur von Actinomyces fuscus. Man vergleiche die analogen Formverhältnisse der Fig. 1 und 2. Bei x eine geborstene Samenzelle, bei y Kolbenformen. Unter z sind einige Entwickelungsstadien sporogener Vermehrung von Sporen, bezw. Fruchtzellen bei stärkster Vergrösserung wiedergegeben. Die Vergrösserung entspricht auf dieser Tafel sonst durchweg Leitz $\frac{1}{12}$ Immersion und Ocular 1.

Fig. 3. Weitere Formationen von Sporen der braunen Pilzspecies. Hyphenknospung und Weitersprossung am Stamm. Rückbildungen und Körnungen der Fäden (Fig. 2 Taf. XII).

Fig. 4. Derselbe Pilz in einigen Typen. a—d Metamorphose einer sphärischen Spore in ein Stäbchen, analog ähnlichen Vorgängen bei Kokkenverwandlungen in Bacillen. Sp Sporen. K Endkolbenbildung einzelner Hyphen (imperfecte Sporenanlage). M membranös-plasmatische Transformation (Fig. 1 x).

Fig. 5. Fructification und Sporenformen der dritten, graugrünen, aus actinomykotischen Produkten gewonnenen Pilzart. Bei x Sporenhülsen zertrümmerter Fruchtzellen, bei y Stäbchen- und sonstige aus geborstenen Sporen stammende Pilzderivate. z zeigt die unregelmässige Struktur einer Sporen-Reihe, wie gleiche Gebilde besonders im Sputum bei Actinomykose leicht anzutreffen sind (s. hierzu ein ähnliches Bild aus dem Eiter Fig. 1 z).

Fig. 6. Einige besonders markante Keimformen des Actinomyces cereus aus einer Zuckeragar-Reincultur.

Fig. 7. Menschliche Erythrocyten-Formation bei mykotischer Blutinfection (Syphilis, beginnende Tabes und Dementia paralytica). Man beachte besonders die lang ausgezogenen Formen, die kettenförmig plasmatischen Conglobulirungen, sowie die Plasmasonderungs-Erscheinungen.

Fig. 8. Sporenbefunde (schwarzbraun und rauchgrau, bezw. graubraun) im menschlichen Blut, ein häufiger Befund bei Syphilis. F Fächerbildungen der Sporen (polyedrisch). x Spalten geborstener Sporen. L Sp eine keimende Spore obiger Species (Sp) in einem Leukocyten (L). Die jungen sphärischen Sporen und deren Derivate zeigen ein braunrosa Innenplasma, das von einem schwarzgrünen Saum umgeben ist, der seinerseits einen meergrün glänzenden Hof hat. Im Centrum ist bei weiter entwickelten Zellen eine dunkler pigmentirte, grünliche Plasma-Differenzirung erkenntlich. Er Erythrocyten (poikil).

XXVII.

Ueber Activitäts-Hypertrophie der willkürlichen Muskeln.

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie an der K. Universität in Siena.)

Eine experimentelle Studie

von Prof. B. Morpurgo.

(Hierzu Taf. XVI und 1 Textabbildung.)

So fest die Thatsache steht, dass in Folge gesteigerter Arbeit die willkürlichen Muskeln an Masse zunehmen, so unsicher sind unsere Kenntnisse über die Prozesse, welche dieser Vergrösserung zu Grunde liegen. Es fehlt in der Literatur nicht an Sätzen, welche in mehr oder weniger bestimmter Weise diesen Gegenstand behandeln, und die Activitäts-Hypertrophie entweder als eine reine Hypertrophie im Sinne Virchow's oder als eine mit Hyperplasie combinirte Hypertrophie gelten lassen; an erschöpfenden Beweisführungen fehlt es aber überall.

Nothnagel[1]) meint, dass aus der mikroskopischen Untersuchung hypertrophischer Muskeln hervorgehe, dass man es nicht mit einer Hyperplasie, sondern mit einer Hypertrophie im Sinne Virchow's zu thun habe. Zum Beweise dieses Satzes führt er an, dass das sich am hypertrophischen Darme demonstriren lasse. Heutzutage wissen wir aber, dass im künstlich stenotisch gemachten Darme, oberhalb der Strictur, untrügliche Zeichen von Vermehrung glatter Muskelfasern nachweisbar sind, und andererseits dass, in Bezug auf postembryonale Vermehrungsfähigkeit die quergestreiften Muskelfasern sich ganz anders verhalten, als die glatten.

[1]) Nothnagel, Ueber compensatorische Muskelhypertrophien. Wiener med. Wochenschr. 1885. No. 25. S. 803. — Vergl. auch: Vortrag geh. beim XI. internat. med. Congr. in Rom am 31. März 1894. Sep.-Abdr. der Wiener med. Blätter. S. 8.

Klebs[1]) behauptet, dass regelmässig bei der sogen. Arbeitshypertrophie der Muskeln sowohl eine Vermehrung der contractilen Substanz, wie eine solche der Kerne und auch von ganzen Muskelfasern eintrete. Es scheint mir wahrscheinlich, dass auch dieser Autor die Ergebnisse der an den glatten Muskelfasern ausgeführten Untersuchungen verallgemeinert und auf die übrigen Arten von Muskelelementen ausgedehnt habe.

Birch-Hirschfeld[2]) sagt, dass die Arbeitshypertrophie der quergestreiften Muskelfasern zum grössten Theil in einer Volumenszunahme der alten Fasern bestehe und dass es fraglich sei, ob beim Erwachsenen eine Vermehrung der Fasern stattfinde.

Ziegler[3]) hat experimentelle Untersuchungen an Körpermuskeln und am Herzen anstellen lassen, um zu entscheiden, ob bei der functionellen Hypertrophie derselben, neben der Vergrösserung, auch eine Vermehrung der Muskelfasern stattfindet; es ist ihm aber nicht gelungen, unzweideutige Beweise für das Vorkommen einer Vermehrung der Muskelzellen beim Eintritt einer Hypertrophie zu erbringen.

Trotzdem meint dieser Autor, dass, obgleich nach den vorliegenden Untersuchungen über Muskelhypertrophie die Massenzunahme der Muskeln vornehmlich auf eine Vergrösserung der einzelnen Muskelzellen oder Muskelbänder zurückzuführen sei, einzelne Befunde dafür sprechen, dass daneben auch noch eine Vermehrung der Muskelfasern durch eine Art von Abfurchung von Theilen hypertrophischer Fasern vorkomme.

Weichselbaum[4]) glaubt, dass die Activitäts-Hypertrophie der quergestreiften Muskelfasern mit Verlängerung, Verdickung und wahrscheinlich auch mit Vermehrung von Fasern stattfinde.

Schwalbe und Mayeda[5]) erkennen den Einfluss der

[1]) Klebs, Die allgem. Pathologie. 1889. II. S. 488.
[2]) Birch-Hirschfeld, Grundriss der allgem. Pathologie. 1890.
[3]) Ziegler, Ueber die Ursachen der pathologischen Gewebsneubildung. Festschr. für Virchow. Bd. II. S. 59. 1891.
[4]) Weichselbaum, Grundriss der path. Histologie. 1892. S. 420.
[5]) Schwalbe und Mayeda, Ueber die Caliberverhältnisse der quergestreiften Muskelfasern des Menschen. Zeitschr. für Biol. Bd. XXVII. N. F. IX. S. 499.

Uebung auf die Muskeln an. Sie behaupten, die Muskeln werden dicker ohne merkliche Längezunahme, bei ihrer Verdickung finde eine Verdickung der Muskelfasern zweifellos statt; ob daneben auch eine Hyperplasie von Fasern vorhanden sei, lassen sie dahingestellt.

Aus diesen wenigen Citaten geht schon genügend hervor, dass die Frage über die der Activitäts-Hypertrophie der willkürlichen Muskeln zu Grunde liegenden Prozesse nicht in erschöpfender Weise geklärt ist.

Heutzutage hat man aber nicht mehr das Recht, auf Grund von Analogien eine Vermehrung von quergestreiften Muskelfasern bei normalen erwachsenen höheren Wirbelthieren anzunehmen, ohne untrügliche Beweise derselben vorgeführt zu haben, denn die Untersuchungen über Entwickelung und Regeneration jener Elemente haben es mehr als wahrscheinlich gemacht, dass sie ganz besonders beständig seien. Bizzozero[1]) hat sogar die Ansicht ausgesprochen, man könne diese, sowie die specifischen Elemente des Nervengewebes als immerwährend dauernde (*perenni*) betrachten, d. h. als solche, die nach Ablauf der embryonalen Periode der indirecten Kerntheilung an Zahl nicht mehr zunehmen.

Unter solchen Umständen schien es mir nicht ohne Interesse, zu erforschen, welche Prozesse im Allgemeinen der Activitäts-Hypertrophie der willkürlichen Muskeln zu Grunde liegen, und speciell zu entscheiden, ob eine Hyperplasie der Elemente des Muskelgewebes nachweisbar sei.

Dazu habe ich Untersuchungen an zwei erwachsenen Hunden angestellt. Ich habe bei diesen Thieren den Sartorius der einen Seite nach einer Ruheperiode exstirpirt und ihn mit dem gleichnamigen Muskel der anderen Seite, der nach einer zweimonatlichen Arbeitsperiode entfernt wurde, verglichen.

Die Versuchsanordnung war in beiden Fällen dieselbe, so dass ich nur einmal darüber zu berichten habe.

Der eine Hund war 12700 g schwer, der andere 8000 g.

Die Thiere wurden nach Aufnahme in's Institut einen Monat lang in einem kleinen Stalle in möglichster Ruhe, bei reichlicher Ernährung ge-

[1]) Bizzozero, Archivio per le scienze mediche. Vol. XVIII. No. 8. p. 256.

halten. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die Exstirpation des linken Sartorius ausgeführt. Die mit Morphium narkotisirten Thiere wurden auf dem Operationstische in Rückenlage mit mässig abducirten und auswärts rotirten Hinterbeinen angebunden. Nach gründlicher Desinfection des Operationsfeldes wurde die Haut von der Spina ilium ant. sup. bis zur Innenseite des Knies gespalten und, ohne die bindegewebige Hülle des Muskels irgendwie zu verletzen, der linke Sartorius von allen Seiten bis in die Nähe seiner natürlichen Insertionen stumpf isolirt. Nur eine kurze, feste, bindegewebige Brücke, welche der unteren Fläche der Muskelplatte die wichtigeren Gefässe und Nerven zuführte, wurde vorläufig intact gelassen.

Vor Durchtrennung der Insertionen wurde dafür gesorgt, dass der lebendige Muskel sich weder verkürzen, noch irgendwie beträchtlich verunstalten konnte.

Die obere Muskelfläche wurde mit einem an den Rändern geschliffenen, mit mehreren Lagen von Filtrirpapier überzogenen Objectträger bedeckt. Ganz in der Nähe des oberen und des unteren Randes der Glasplatte wurde der Muskel mit einem Bündel von dicken und weichen Wollfäden fest umschnürt, während ein leichter Druck auf die Glasplatte seine Verunstaltung verhinderte. Dann wurden die Enden der oberen wollenen Schlinge mit denen der unteren über die Glasplatte fest verbunden. So konnte der Sartorius zwischen den umschnürten Stellen sich nicht mehr verkürzen.

Der auf der Glasplatte befestigte Muskel wurde nun von seinen Insertionen abgetrennt und in die Conservirungsflüssigkeit gethan. Zwischen Präparat und Glasplatte eingelegte Papierbäusche dienten dazu, der ihnen anliegenden Muskelfläche reichlich Flüssigkeit zuzuführen.

Der Muskel des ersten Versuchsthieres wurde in Alkohollösungen von steigender Concentration fixirt, der des zweiten Versuchsthieres mit Müller'scher Flüssigkeit behandelt und in Alkohol nachgehärtet.

Sobald die Präparate die erwünschte Consistenz erreicht hatten, führte ich durch die Mitte der Muskelplatten einen queren Schnitt hindurch und isolirte von dem oberen und von dem unteren Muskelstumpfe je ein ½ cm hohes Stück. Aus diesen wurden mikrotomische Querschnitte angefertigt.

Das eine Muskelstück wurde mit Paraffin, das andere mit Celloidin imprägnirt. Zur Färbung der Schnitte bediente ich mich des Pikrocarmins und des Hämatoxylins; mitunter folgte ich auch der Methode von van Gieson. Im Allgemeinen benutzte ich bei den unten zu beschreibenden Untersuchungen die mit Pikrocarmin tingirten und in Glycerin eingeschlossenen Präparate.

Die zum Schneiden nicht benutzten Theile der Muskeln wurden zu den Beobachtungen isolirter Fasern aufbewahrt.

Nach erfolgter Heilung der Operationswunde wurden die Thiere im Tretrade zu laufen eingeübt. Nur in den ersten Tagen und ausnahmsweise wurde das Tretrad mechanisch bewegt, so dass der Lauf der Thiere ein gezwungener

war, sonst liefen die Hunde spontan, durch Vorhalten von erwünschten Speisen oder höchstens durch Anrufen angeregt. So liefen die Thiere nach ihren Kräften, ruhten sich von Zeit zu Zeit aus und konnten eine übermässige Ermüdung vermeiden. Diese Verhältnisse schienen mir die günstigsten, um eine progressive Muskelübung einzuleiten.

Der erste, grössere Hund lief täglich 7—50 km weit in den ersten 20 Tagen; in den folgenden 40 Tagen 60—80 km. Einmal machte er einen Lauf von 94 km, war aber am nächsten Tage noch sehr müde, ass wenig und hatte geschwollene Pfoten, so dass ich ihn von da an nicht weiter als 80 km laufen liess. Binnen 60 Tagen machte dieser Hund einen 3218 km langen Weg: im Mittel 53 km täglich. Das Körpergewicht, welches Anfangs 12 700 g betrug, sank am Ende des Versuches auf 10400 g. Das magere Thier hatte aber, hauptsächlich im hinteren Körpertheil, ein athletisches Aussehen gewonnen.

Der zweite Hund lief, entsprechend seiner geringeren Grösse, bedeutend weniger: binnen 56 Tagen lief er 1550 km weit.

Nach beendigter Arbeitsperiode wurden die Thiere einige Tage ruhig im Freien gelassen, damit eventuell transitorische, nicht durch Zunahme der Muskelsubstanz selbst hervorgerufene Erscheinungen der Muskelvergrösserung Zeit hätten zu verschwinden. Unter solchen möglichen transitorischen Erscheinungen nenne ich die Zunahme des Blut- und Wassergehaltes[1]) des arbeitenden Muskels (Ranke) und den die Arbeit mehr oder weniger lang überdauernden Muskeltonus (Anjel)[2]).

Nachher wurde die Exstirpation des rechten Sartorius ausgeführt. Sowohl bei der Operation, als bei der Conservirung und Härtung der Muskeln, wie auch bei der Anfertigung der mikroskopischen Präparate wurden die früher beschriebenen Methoden mit absoluter Genauigkeit befolgt.

An vollkommen in gleicher Weise vorbereiteten, an dem Deckgläschen befestigten, mit Pikrocarmin gefärbten und in Glycerin eingeschlossenen Paraffin-Schnitten von den rechten und von den linken Sartorii beider Hunde wurden die Oberflächen der Muskelquerschnitte bestimmt.

Die Contouren der Objecte wurden mit His' Embryographion bei gleicher Vergrösserung gezeichnet, das eine Mal auf gewöhnlichem, das andere Mal auf Millimeter-Papier.

Die auf einfachem Papiere entworfenen Querschnittsoberflächen (der Sartorii des ersten Versuches) wurden planimetrisch und nach der Formel von Simpson berechnet; die auf Millimeter-Papier gezeichneten Querschnittsoberflächen (der Muskeln des zweiten Versuches) wurden direct durch Abzählen der innerhalb der Contouren enthaltenen Quadratmillimeter bestimmt.

[1]) Wahrscheinlich durch die osmotische Drucksteigerung im arbeitenden Muskel unterhalten. E. Cooke fand eine Steigerung von über 50 pCt. (cit. von Loeb, Ueber die Entstehung der Activitäts-Hypertrophie der Muskeln. Pflüger's Archiv. 1894. Bd. LVII. Heft 6 und 7. S. 271).

[2]) Anjel, Berl. klin. Wochenschr. 1880. XVII. 41.

Letztere Methode ist sehr einfach und bei der relativ sehr bedeutenden. Grösse der zu berechnenden Oberflächen genügend genau.

Die Präparate des ersten Hundes wurden 7½ mal vergrössert. Die vergrösserte Querschnitts-Oberfläche des linken, vor der Arbeit exstirpirten Sartorius maass 873 qmm; jene des rechten hypertrophischen Sartorius 1337,5 qmm. Die Verdickung des hypertrophischen Muskels entspricht dem Verhältniss 1:1,532.

Die Muskelquerschnitte des zweiten Versuchsthieres wurden 8 mal vergrössert. Die Querschnittsoberfläche des linken Sartorius maass 1120 qmm; jene des rechten 1740 qmm. Die erste verhält sich zur zweiten wie 1 : 1,55.

In beiden Fällen wurde eine Verdickung des Muskels erreicht von mehr, als der Hälfte des ursprünglichen Dickenwerthes (Fig. 1 und 2).

Nachdem die Querschnittsoberflächen der Muskeln an den mikroskopischen Präparaten bestimmt waren, unternahm ich die Auszählung der in den Präparaten enthaltenen Muskelfasern.

Um möglichst fehlerfreie Resultate zu erreichen, befolgte ich die sehr langwierige Methode der Aufzeichnung der Contouren sämmtlicher in den Muskelpräparaten enthaltenen Fasernquerschnitte.

Bei ganz schwacher Vergrösserung bildete ich mit Hülfe des Zeichenapparates von Abbé-Zeiss die Contouren der Muskelquerschnitte und der grösseren, in denselben enthaltenen Faserbündel ab.

Diese letzteren hatten immer mehr oder weniger verschiedene Grösse und charakteristische Form, so dass es nicht schwer fiel, sie von einander zu unterscheiden und mit Hülfe des entworfenen Schemas am Präparate wieder aufzufinden. An nicht zu weit vom gezeichneten Präparate entfernten Serienschnitten waren die Bündelquerschnitte ebenfalls zu erkennen, so dass eventuelle Controlen von Faserncontouren auch an verschiedenen Präparaten ausgeführt werden konnten.

Bei stärkerer Vergrösserung (Koristka's Obj. 6 Oc. 2) zeichnete ich dann auf kleineren Papierblättern sämmtliche, einem Bündel angehörende Fasernquerschnitte.

Jede gezeichnete Gruppe von Fasernquerschnitten wurde mit einer fortlaufenden arabischen Nummer belegt, die in dem jener Gruppe entsprechendem Felde des Gesammtschemas des Muskels ebenfalls eingetragen wurde. Auf diese Weise war es ausgeschlossen, dass eine und dieselbe Faserngruppe wiederholte Male abgebildet wurde.

Nachdem sämmtliche im Präparate enthaltene Fasernquerschnitte abgebildet waren, wurde der Zeichenapparat vom Mikroskope abgenommen, und bei stärkerer Vergrösserung (Koristka's Obj. 8* Oc. 3) die Controle der gezeichneten Contouren und die Auszählung der Fasernquerschnitte ausgeführt.

Nachdem ich ein einem Muskelfaserquerschnitte entsprechendes Feld als richtig abgebildet erkannt hatte, schrieb ich in dasselbe die ihm bei der Auszählung zukommende Zahl ein, so dass endlich die ganze Fasergruppe mit Zahlen belegt wurde. Eine und dieselbe Faser konnte nicht

zweimal berücksichtigt und keine Faser bei der Auszählung ausgelassen werden, da die nicht numerirten Felder unter den numerirten als weisse Flecke sofort auffielen.

Die Fasern des Sartorius verlaufen der Hauptaxe des Muskels parallel; sie haben eine verschiedene, mitunter sehr bedeutende Länge, gehen aber im Allgemeinen nicht von der einen bis zur anderen Insertion des Muskels: sie endigen in verschiedenen Höhen, gewöhnlich mit recht langen, verjüngten Spitzen. Deswegen erschienen in den Querschnittspräparaten sehr viele von diesen verschmälerten Fasernenden. Mitunter waren ihre Querschnitte so klein, dass sie kaum als solche zu erkennen waren. Um Täuschungen vorzubeugen, habe ich bei der Zählung nur diejenigen als Fasernquerschnitte in Betracht gezogen, welche eine gleichmässige, glänzende, den quergeschnittenen Primitivfibrillen entsprechende Punktirung zeigten.

Die beschriebene Methode, um die Anzahl der in den Muskelquerschnitten enthaltenen Fasern zu bestimmen, ist sicher und erlaubt eine directe Controle der von mir angegebenen Resultate zu kritischem Zwecke. Es genügt dazu, dass derjenige, der sich dafür interessirt, unter meinen gezeichneten Blättern einige auswähle, mit Hülfe des Gesammtschemas des Muskelquerschnittes an meinen Präparaten die entsprechenden Faserngruppen aufsuche, und die Richtigkeit der Zeichnung und der Auszählung controlire. Dies scheint mir kein geringer Vortheil zu sein bei einer Arbeit, deren ganze Wiederholung ausserordentlich zeitraubend und mühsam wäre.

Die im mittleren Querschnitte des linken nicht hypertrophischen Sartorius des ersten Versuchsthieres enthaltenen Fasern waren 30241 an Zahl; jene des entsprechenden Querschnittes des rechten hypertrophischen Muskels 31364. Der Unterschied zwischen diesen Ziffern beträgt $\frac{1}{27}$ der Gesammtzahl der Fasern und bedeutet ein Plus von Seite des hypertrophischen Muskels.

Bei dem zweiten Versuchsthiere fand ich 22021 Fasern im Querschnitte des linken, und 21367 in dem des rechten Sartorius. Der ungefähr $\frac{1}{30}$ der Gesammtzahl betragende Unterschied zwischen diesen Ziffern bedeutet in diesem Falle ein Minus von Fasern im Querschnitte des hypertrophischen Muskels.

Wenn man die Resultate dieser beiden Versuche betrachtet, so findet man, dass die Anzahl der Fasern der linken Satorii nicht ganz gleich sind jenen der rechten Sartorii, dass aber die nahestehenden Werthe keineswegs einen gleichsinnigen Unterschied ausdrücken. Im ersten Versuche fiel die Anzahl der Fasern im hypertrophischen Muskel um ein Geringes höher, im zweiten Versuche nahezu in demselben Verhältnisse niedriger

aus. Auch im ersten Falle war der Unterschied, mit dem Grade der Hypertrophie verglichen (1 : 1,53), sehr klein.

Abgesehen von der Wirkung der gesteigerten Function und trotz aller Genauigkeit der Untersuchungsmethoden waren bei der Zählung der Fasern in den Querschnitten der Sartorii von rechts und von links identische Resultate gar nicht zu erwarten. Erstens weil es nicht erwiesen ist, dass die gleichnamigen paarigen Körpermuskeln genau dieselbe Fasernzahl enthalten; zweitens, weil, auch diese Gleichheit der beiden Zahlen angenommen, es so gut wie unmöglich wäre, sie an Querschnitten von Muskeln mit ungleich langen Fasern nachzuweisen.

So viel vorausgesetzt, scheint es mir, dass ein kleiner Unterschied zwischen der Anzahl der Fasern der rechten und der linken Sartorii als von der Wirkung der gesteigerten functionellen Leistung unabhängig zu betrachten sei, um so mehr als dieser Unterschied in beiden Versuchen kein gleichsinniger war. Die Vergrösserung des stärker geübten Muskels kann somit auch nicht zum Theil durch Hyperplasie der contractilen Elemente erklärt werden.

Kann die ganze Vergrösserung des Muskels auf Rechnung einer wahren Hypertrophie der Fasern gestellt werden?

Um diese Frage zu beantworten, habe ich das Verhältniss zwischen der mittleren Vergrösserung der einzelnen Fasern und der Vergrösserung des ganzen Muskelquerschnittes zu eruiren getrachtet. Letztere ging schon aus den oben gefundenen Verhältnissen zwischen den Oberflächen der Muskelquerschnitte hervor. Für die Sartorii des zweiten Versuches entsprach sie 1 : 1,55. Es erübrigt noch, das Verhältniss zwischen der mittleren Querschnittsoberfläche der normalen und der der hypertrophischen Fasern zu bestimmen.

Zu diesem Behufe entwarf ich bei starker Vergrösserung mit Hülfe des Abbé-Zeiss'schen Apparates und eines mit dem Mikroskope verbundenen schrägen Zeichentisches eine Reihe von Fasernquerschnitten aus entsprechenden Stellen beider Sartorii des zweiten Versuchsthieres auf kleinen Blättern von Millimeter-Papier. Um jede auch unbewusste Auswahl der zu berücksichtigenden Fasern zu vermeiden, schnitt ich die kleinen Blätter so aus,

dass sie, auf dem Tische befestigt und mit dem Zeichenapparate betrachtet, wie in dem kreisrunden Gesichtsfelde des Mikroskopes eingeschriebene Vierecke erschienen; in diese Blätterchen zeichnete ich so viele Fasern ein, als in denselben Platz hatten. Nachdem ein Blatt gänzlich ausgefüllt war, wurde es abgenommen und genau an seiner Stelle ein ganz gleich grosses befestigt: nun wurde das Präparat in horizontaler Richtung soweit verschoben, als nöthig war, um an die Stelle der schon abgezeichneten Fasergruppe die nächstfolgende im Gesichtsfelde zu setzen. Auf diese Weise konnte eine ganze durch das Muskelpräparat quer verlaufende Zone von Fasern abgebildet werden.

Nach dieser Methode wurden 249 Fasernquerschnitte vom linken und 252 vom rechten Sartorius des zweiten Versuchsthieres bei derselben Vergrösserung auf Millimeterpapier gezeichnet. Die Oberflächenwerthe der einzelnen Fasernquerschnitte wurden, in Quadratmillimetern ausgedrückt, zur Berechnung eines Mittelwerthes benutzt. Der Mittelwerth eines vergrösserten Faserquerschnittes des linken Sartorius des zweiten Versuchsthieres betrug 106 qmm; der entsprechende Mittelwerth für den rechten Sartorius stieg auf 163 qmm. Die Oberflächen der in einer Medianebene erscheinenden Fasernquerschnitte des nicht hypertrophischen Muskels stehen somit zu jenen des hypertrophischen in dem Verhältnisse von 1:1,54.

Wenn man nun erwägt, dass die Oberfläche des ganzen mittleren Querschnittes des linken Sartorius zu jener des rechten im Verhältnisse von 1 : 1,55 steht, so wird man leicht einsehen, dass die ganze Vergrösserung des Muskelquerschnittes der Vergrösserung der Faserquerschnitte entspricht. Wir können also behaupten, dass wahre Hypertrophie der einzelnen contractilen Elemente im Stande ist, die ganze Verdickung des hypertrophischen Sartorius zu erklären.

Aus den angeführten Ergebnissen gehen aber die Caliberverhältnisse der hypertrophischen Fasern nicht hervor, weil, wie oben erwähnt, im Querschnitte des Muskels sehr viele verjüngte Faserenden getroffen werden. Um diesen Verhältnissen näher zu treten, habe ich Durchmesserbestimmungen an isolirten Faserfragmenten angestellt.

Von den Seiten und vom Centrum der in Müller'scher Flüssigkeit fixirten Sartorii isolirte ich Faserbündel von ½—1 cm Länge, die ich in 33 procentigem Alkohol mehrere Tage lang erweichte und in verdünntem Glycerin zerzupfte. Damit nicht mehr resistentere, dickere, als zartere, dünnere Fasern gemessen würden, habe ich immer getrachtet, dass möglichst viele von den ein Bündel zusammensetzenden Fasern im Präparate erhalten blieben. Einige Fasern wurden natürlich beim Zerzupfen abgebrochen; damit ihre Fragmente nicht gesondert gemessen würden, habe ich nur jene Fasern berücksichtigt, welche mehr als die halbe Länge des zur Dissociation gebrauchten Bündels hatten. Auf diese Weise wurden auch einige verjüngte Endtheile von Fasern, die zu kurz waren, um einen Begriff von dem Caliber der Faser, der sie angehörten, zu geben, ausgeschlossen.

Der Länge nach aufgerissene Fasern hätten leicht zu dünne Elemente vortäuschen können. Um die natürlichen Contouren als solche sicher erkennen zu können, habe ich an denselben die seitlich verlaufenden Capillaren nachzuweisen getrachtet. Dies gelang ohne Schwierigkeit an den lebend an den Insertionen zugebundenen und nach der Exstirpation mit Müller'scher Lösung behandelten Muskeln: sämmtliche Capillargefässe waren mit Blut gefüllt geblieben und deswegen sehr leicht zu erkennen.

Es wurde bei der Messung der dickste Theil der Fasern in Betracht gezogen; nur wurden die durch partielle Zusammenziehung verdickten Stellen (sogen. Contractionswellen) ausgeschlossen. Diese Stellen waren an der geringen Entfernung der Querstreifen leicht kenntlich.

Viele Fasern waren partiell abgeplattet. Die durch diese Verunstaltung zu gross vorgetäuschten Maximaldurchmesser wurden nicht in Betracht gezogen: ich habe die Messungen immer an Stellen ausgeführt, wo der Verlauf der Querstreifen, mittelst Schraubendrehung verfolgt, sich als regelmässig kreisförmig oder oval darstellte und auf einen ähnlich gestalteten Querschnitt der Muskelfaser schliessen liess.

Alle die erwähnten Vorsichtsmaassregeln befolgend, maass ich mit Obj. 8*, Oc. 3 von Koristka und beweglichem Ocular-Mikrometer 250 Fasern von der äusseren Seite der Muskelplatte des

linken Sartorius, 267 von der inneren Seite und 253 vom Centrum; 261 von der äusseren, 250 von der inneren Seite und 282 vom Centrum des rechten Sartorius. Im Ganzen wurden die Resultate von 770 am normalen Sartorius ausgeführten Messungen mit den von 803 am hypertrophischen ausgeführten verglichen.

Der aus den Einzelmessungen berechnete Mittelwerth des Durchmessers der Faser des linken Sartorius betrug 22,1 μ; der entsprechende Werth für den rechten Sartorius 31,4 μ. Die erste Ziffer verhält sich zur zweiten wie 1:1,42.

Wenn man aus diesen mittleren Durchmesserwerthen nach Formel πr^2 die Faserquerschnitte berechnet, so ergiebt sich, dass dieselben in Folge der Activitäts-Hypertrophie doppelt so gross geworden sind, als sie ursprünglich waren. Die aus diesen Messungen hervorgehenden Verhältnisse drücken eine viel stärkere Verdickung der Fasern aus, als jene, die aus den an Querschnitten ausgeführten Oberflächenmessungen sich ergaben (1:1,537). Dieser Unterschied ist aber leicht erklärlich, wenn man bedenkt, dass, wie schon hervorgehoben, im Schnittpräparate viele verjüngte Fasernenden enthalten sind: die absolut kleinere Vergrösserung dieser Theile der Fasern muss unbedingt auf den Mittelwerth einen erniedrigenden Einfluss ausüben. Die beiden Resultate widersprechen sich also keineswegs: sie sind nur ein Ausdruck der Anordnung der Fasern im Sartorius des Hundes.

Jedenfalls bestärken uns die an isolirten Fasern ausgeführten Messungen in der Meinung, dass die Hypertrophie der einzelnen Fasern genügend sei, um die Vergrösserung des stärker geübten Muskels zu erklären.

Bei Betrachtung der einzelnen Ergebnisse der Messungen trat es klar zu Tage, dass die Hypertrophie nicht alle Fasern in gleichem Maasse betroffen hatte. Um diese Thatsache in detaillirter Weise darzustellen, schienen mir aber die ausgeführten Messungen nicht genügend. In jedem von meinen Zupfpräparaten sah ich einige Faserfragmente, welche an einem Ende dünner waren, als an dem anderen, so dass ich für diese Fälle im Zweifel bleiben musste, ob ich wirklich die Maximaldurchmesser der Fasern gemessen hatte. Diese Fehlerquelle hatte

wahrscheinlich keinen grossen Einfluss auf das Verhältniss der Caliber hypertrophischer und nicht hypertrophischer Fasern: sie war wahrscheinlich bei beiden Muskeln gleichbedeutend. Wenn es sich aber darum handelte, die Fasern nach ihrem Caliber in Kategorien einzutheilen, konnte sie zu ganz grossen Irrthümern führen. In dieser Ueberzeugung, um den Grad der Hypertrophie in den verschiedenen Faserncaliber-Kategorien festzustellen, stellte ich Messungen an viel grösseren Fasernfragmenten, von 2—3 cm Länge, an.

Um so lange Fasernstücke aus den gehärteten Muskeln zu isoliren, genügt die Erweichung des Bindegewebes mittelst verdünnter Alkohollösungen nicht mehr: ich musste concentrirtere alkalische Lösungen gebrauchen.

Von den in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten und in 70 procentigem Alkohol aufbewahrten Muskeln wurden ganz dünne und lange Bündel in eine 33 procentige Sodalösung getaucht und einige Minuten darin liegen gelassen. Aus dieser Lösung kamen die Bündel in verdünntes Glycerin, wo sie gründlich gewaschen wurden; nachher wurden sie ebenfalls in verdünntem Glycerin mit Hülfe des einfachen Mikroskopes zerfasert. So viel als möglich trachtete ich, dass alle ein Bündel zusammensetzenden Fasern isolirt und gemessen würden. Die isolirten Fasernfragmente wurden auf einem breiten Objectträger parallel gereiht und mit einem grossen, auf zwei Haare gestützten Deckglase bedeckt.

Ich suchte immer den grössten Durchmesser der Fasern zu bestimmen, indem ich alle früher angedeuteten Vorsichtsmaassregeln genau befolgte. In Betreff der eventuell von der Maceration abhängigen Veränderungen will ich bemerken, dass in Folge derselben die scheinbare Struktur der Fasern nicht litt und dass die Entfernung zwischen je zwei dunklen Querstreifen unverändert war. Viele Messungen, welche an den, bei der Zerzupfung im Präparate zerstreuten rothen Blutkörperchen ausgeführt wurden, zeigten, dass der Durchmesser dieser Zellen nicht wesentlich verändert war. Jedenfalls konnte man keine bedeutende Aufquellung der Elemente nachweisen. Auf eine vollständige Erhaltung der natürlichen Verhältnisse kam es übrigens gar nicht an, da ich nur vergleichbare Resultate brauchte.

Es wurden 306, 2—3 cm lange Fasernfragmente vom linken und 323 vom rechten Sartorius gemessen. Die in Betracht gezogenen Fasern stammten von den seitlichen Theilen und vom Centrum der Muskelplatte ungefähr in demselben Verhältnisse. Der aus diesen Messungen berechnete Mittelwerth war für den nicht hypertrophischen Muskel = 31,25 μ, für den hypertrophischen 43,75 μ. Das Verhältniss zwischen diesen beiden Durchmesserwerthen ist = 1 : 1,40. Man sieht also, dass dieses Verhältniss nahezu gleich ist demjenigen, das sich aus der ersten Reihe von Messungen ergab (1 : 1,40, 1 : 1,42); aber die absoluten Werthe stellen sich nach der zweiten Reihe von Messungen (an längeren Fasernfragmenten) als bedeutend grösser dar. Diese allein können für die Bestimmung der Caliberkategorien der Fasern maassgebend sein.

Der Grad der Hypertrophie der einzelnen Muskelfasern stellte sich in beiden Versuchsreihen gleich heraus. Die nach einer strengeren Methode ausgeführten Messungen bestätigen somit die Ergebnisse der früher an einer mehr als doppelten Anzahl von Fasernfragmenten angestellten, so dass die beiden Resultate sich gegenseitig bestärken.

Eine aufmerksame Betrachtung der einzelnen Resultate der Messung langer Faserfragmente konnte manche wichtige Thatsache über dem Einfluss der Hypertrophie auf die Fasern verschiedenen Calibers enthüllen.

Sämmtliche Autoren, welche über die Dicke der quergestreiften Muskelfasern berichteten, erkannten, dass sehr grosse Verschiedenheiten des Calibers derselben nachweisbar sind.

R. Mayeda[1]) stellte fest, dass die Muskeln der verschiedenen Wirbelthiere und die verschiedenen Muskeln eines und desselben Thieres charakteristische und beständige Verhältnisse des Calibers aufweisen.

Schwalbe und Mayeda[2]) konnten die Ursache dieser

[1]) Mayeda, Ueber die Caliberverhältnisse der quergestreiften Muskelfasern. Inaug.-Diss. Strassburg 1890.

[2]) Schwalbe und Mayeda, Ueber die Caliberverhältnisse der quergestreiften Muskelfasern des Menschen. Zeitschr. für Biol. Bd. XXVII. N. F. IX.

Verschiedenheiten in dem verschiedenen Wachsthums-Coefficienten der Muskeln ermitteln, und lieferten den Nachweis, dass Muskeln, welche hohe Faserncaliber-Maxima erreichen, einen hohen Wachsthums-Coefficienten besitzen, während Muskeln, die einen kleinen Wachsthums-Coefficienten haben, feinfaserig bleiben.

Die Ungleichartigkeit des Calibers der einzelnen Fasern fällt ebenfalls mit dem hohen Wachsthum-Coefficienten zusammen, während Gleichartigkeit des Calibers und niedriger Wachsthums-Coefficient gleichen Schritt halten.

Die Muskeln der unteren Extremitäten sind diejenigen, die nach Theile[1]) am meisten wachsen; sie besitzen dem entsprechend die höchsten Caliber-Maxima und die grösste Verschiedenheit der Dickenwerthe.

Im Anhange zu ihrer Arbeit geben Schwalbe und Mayeda die Resultate ihrer am Sartorius des Hundes ausgeführten Messungen: darnach beträgt der Minimaldurchmesser der Fasern 15,2 μ, der Maximaldurchmesser 68,4 μ.

Die Ergebnisse meiner Messungen an den längeren Fasernfragmenten wurden nach einer, der von Mayeda befolgten ähnlichen Methode graphisch dargestellt. Ich habe auf Millimeter-Papier auf einer Abscissenaxe die Dickenwerthe der Fasern aufgezeichnet, so dass in einer Entfernung von je 5 mm ein Dickenwerth kam. Von den mit progressiven Zahlen bezeichneten Stellen dieser Abscissen wurden Ordinaten erhoben, die so viele Millimeter Höhe hatten, als Fasern von der am Fusse angegebenen Dicke gefunden wurden. Die Dickenwerthe sind in Theilstrichen der Scala des Ocularmikrometers ausgedrückt; ein jeder Theilstrich entspricht 2,5 μ. Anstatt die Ordinaten ganz aufzuzeichnen, habe ich nur ihre Gipfel durch eine Linie verbunden und so die Caliberverhältnisse in einer Curve dargestellt.

Auf diese Weise war es mir möglich, die Curve des hypertrophischen Muskels auf die des nicht hypertrophischen aufzutragen und die Unterschiede zwischen beiden leicht hervortreten zu lassen. Die Curve des hypertrophischen Muskels ist durch eine continuirliche Linie dargestellt, die des nicht hypertrophischen durch eine punctirte.

[1]) Theile, Nova Acta der K. Leop. Carol. Deutsch. Akad. der Naturforscher. Bd. XLVI. No. 3. Halle 1884.

9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

Die von mir gefundenen Dickenwerthe der Fasern des normalen Sartorius stehen den von Schwalbe [illegible] angegebenen sehr nahe. Sie sind etwas niedriger [illegible] kleinsten Durchmesser 12 μ, als grössten 62,5 μ [illegible] die erwähnten Autoren 15 μ als Minimum und 65,4 [illegible] mum angeben. Der kleine Unterschied ist sehr leicht [illegible] durch die verschiedene Behandlung des Untersuchungs[illegible] (Schwalbe und Mayeda arbeiteten an frisch in [illegible] Salpetersäure macerirten, ich an in Müller'scher Lösung [illegible] ten, in Alkohol nachgehärteten und mit 33 procentiger Sal[illegible] aufgeweichten Muskelbündeln.) Die zwischen den extremen W[illegible] liegende Breite (die Curvenbreite) misst bei Schwalbe [illegible] Mayeda 0,0532 mm, bei mir 0,0505 mm: ist also nach [illegible] Untersuchungsreihen ungefähr dieselbe.

Der Gipfel der Curve des nicht hypertrophischen Mus[illegible] steht zwischen den Theilstrichwerthen 10 und 15; die rel[illegible] grösste Anzahl der Fasern hat somit einen Durchmesser [illegible] 25—37,5 μ. Nur wenige Fasern haben ein grösseres Caliber [illegible] dass die steil aufgestiegene Linie beim Abfalle zuerst ebenfalls steil ist, dann aber sehr langsam zur Abscisse neigt.

Die Curve des hypertrophischen Muskels entsteht an jener Stelle der Abscisse, wo die höchsten Ordinaten des normalen Muskels aufgezeichnet sind. Die für den ersteren Muskel ge-

fundenen kleinsten Faser-Caliberwerthe sind den für den zweiten gefundenen mittleren gleich.

Da, wo die Curve des normalen Sartorius abfällt, steigt die Curve des hypertrophischen Muskels rasch empor, so dass die grösste Zahl der Fasern zwischen den Theilstrichswerthen 15 und 20 aufgezeichnet ist, somit einen Durchmesser von 36,5 bis 50 μ besitzt. Die höchste Ordinate bei dem hypertrophischen Muskel ist um über eine Hälfte höher, als die entsprechende Ordinate des normalen Muskels. Das sagt uns, dass die Anzahl der Fasern gleichen Calibers in Folge der Hypertrophie viel grösser geworden ist.

Der Durchmesser der relativ grössten Gruppe von Fasern beträgt 45 μ, ist also bedeutend grösser, als der mittlere normale.

Der absteigende Schenkel der Curve des hypertrophischen Sartorius fällt rasch bis nahe zur Abscisse herunter und geht, immer in nächster Nähe derselben, bis zum Abschlusse weiter. Die Anzahl der Fasern, welche einen Durchmesser von über 50 μ haben, ist sehr gering; nur ausnahmsweise findet man Fasern, welche höhere Durchmesser haben, als die höchsten beim normalen Muskel gefundenen.

Man kann also, diese Ergebnisse zusammenfassend, den Schluss ziehen, dass die Caliber-Curve des hypertrophischen Muskels gegen die höheren Werthe hin verschoben ist, ohne verbreitert zu sein. Der Unterschied zwischen den niedrigsten und den höchsten Dickenwerthen beträgt bei beiden Muskeln 20 Theilstriche. In ihrem mittleren Theile ist die Curve des hypertrophischen Muskels bedeutend höher und schmäler, so zu sagen condensirt. Die Ungleichartigkeit der Caliber ist verringert.

Die Activitäts-Hypertrophie hat also über alle Kategorien von Fasern ihren Einfluss erstreckt, doch in höchstem Grade über die Fasern kleineren Calibers, welche im hypertrophischen Muskel so gut wie verschwunden sind. Am wenigsten sind die dicksten Fasern beeinflusst worden. Daraus geht die grössere Gleichartigkeit der Faserncaliber im hypertrophischen Muskel hervor.

Diese Thatsachen scheinen einer besonderen Besprechung werth. Wie ist zunächst die verhältnissmässig grössere Theilnahme der dünnsten Fasern an dem hypertrophirenden Prozesse zu deuten?

Die dünneren Fasern, welche in den Muskeln mit hohem Wachsthums-Coefficienten vorhanden sind, sollten als Elemente betrachtet werden, die bei der postembryonalen Entwickelung weniger gewachsen sind, als die übrigen. Das lässt sich davon herleiten, dass beim Neugebornen alle Muskeln gleichmässig dünnfaserig sind, und dass erst später bei denjenigen Muskeln, die einen hohen Wachsthums-Coefficienten besitzen, eine bedeutende Ungleichartigkeit der Fasercaliber eintritt, während bei den Muskeln mit geringem Wachsthums-Coefficienten die Fasern dünner und gleichartig bleiben.

Die verhältnissmässige Entwickelungs-Hemmung bedeutet aber bei den dünneren Fasern der erwachsenen Muskeln keineswegs eine verminderte Wachsthumsfähigkeit; im Gegentheil, wir haben eben gesehen, dass in Folge von vermehrten functionellen Reizen die dünneren Fasern relativ mehr wachsen, als andere, und ein Caliber erreichen, welches dem mittleren normalen nahe steht.

Dieser Umstand überzeugt uns, dass in den dünneren Fasern der Muskeln mit grossem Wachsthums-Coefficienten eine bedeutende Reserve von jugendlicher Wachsthumsenergie aufgespeichert ist, welche bei gewöhnlichen functionellen Leistungen latent bleibt.

Die Localisation der stärksten Hypertrophie in den dünneren Fasern entspricht der besten Ausnützung des für die Muskelsubstanz im gegebenen Falle verfügbaren Raumes, da, wie schon Mayeda in seinen Besprechungen hervorgehoben hat, die gleiche Querschnittseinheit durch Querschnitte kleinerer Muskelfasern vollkommener zu erfüllen ist, als durch Querschnitte grober Muskelfasern.

Die grössere Gleichartigkeit der Faserncaliber im hypertrophischen Muskel, wie sie aus der bedeutenden Einengung des mittleren Theiles der Curve hervorgeht, ist ein Charakter, welcher die durch Activität hypertrophisch gewordenen Muskeln den am vortheilhaftesten für ihre Aufgabe organisirten Muskeln annähert. Diese Gleichartigkeit der Fasern ist wohl bei den Muskeln der Vögel mit der Feinheit derselben verbunden, so dass eine wirkliche Aehnlichkeit der hypertrophischen Muskeln mit denen der Vögel nicht besteht.

Abgesehen von den absoluten Dickenverhältnissen können wir aber behaupten, dass der hypertrophische Muskel in Bezug auf den Typus seiner Calibercurve sich den am besten organisirten Vogelmuskeln annähert.

Die Wichtigkeit der hervorgehobenen Erscheinungen für die Natur der Activitäts-Hypertrophie tritt mehr in den Vordergrund, wenn wir berücksichtigen, dass andere, auf die Dicke der Muskelfasern Einfluss ausübende Momente ihre Wirkung mehr auf die gröberen Fasern entfalten, die Ungleichartigkeit der Caliber steigern und somit die Calibercurve verbreitern.

Was das postembryonale Wachsthum leistet, geht aus den mehrmals citirten Auseinandersetzungen Schwalbe's und Mayeda's hervor; mit ihm sind Entstehung von dicken Fasern und Entwickelung der Ungleichartigkeit der Caliber eng verbunden.

Ueber den Einfluss der Ernährung geben Messungen an Muskeln der Winter- und Sommer-Salamander Aufschluss (Mayeda, a. a. O.). Der Sartorius der Winter-Salamander hatte folgende Caliberverhältnisse:

Minimum 0,0114 mm, Maximum 0,0684 mm, Mittel 0,0380 mm,

der der Sommer-Salamander:

Minimum 0,0190 mm, Maximum 0,1064 mm, Mittel 0,0570 mm.

Man sieht, wie die gute Ernährung hauptsächlich auf die Calibermaxima einwirkt und die Curve bedeutend verbreitert.

Die Atrophie betrifft ebenfalls überwiegend die gröberen Fasern und verschmälert die Curve [1]).

Noch auffallender sind die Verhältnisse bei den sogenannten pathologischen Muskelhypertrophien, bei welchen die Vergrösserung der Muskeln mit einer Verminderung oder Veränderung der functionellen Leistungen verbunden ist.

In dem klassischen Falle von „wahrer Muskelhypertrophie“ von Auerbach [1]) waren die maximalen Durchmesser der Muskelfasern mehr als doppelt so gross, als die entsprechenden Durchmesser der normalen Fasern. Die Curvenbreite war mehr als verdoppelt.

[1]) Schwalbe und Mayeda, a. a. O. S. 502.

[2]) Auerbach, Ein Fall von wahrer Muskelhypertrophie. Dieses Archiv. Bd. 53. S. 234.

In einem ähnlichen, von Krau[1]) beschriebenen Falle hatten die dicksten Fasern der hypertrophischen Muskeln bis 228 μ Durchmesser, indem einige Fasern 28 μ und die meisten 42 μ dick waren.

Entsprechende Verhältnisse ergaben sich in einem in neuerer Zeit von Fulda[2]) veröffentlichten Falle. Der Durchmesser der dünnsten Fasern betrug 44 μ, der der dicksten 153 μ. In dem gleichnamigen, nicht hypertrophischen Muskel hatten die dünnsten Fasern einen Durchmesser von 9 μ, die dicksten von 64 μ. Die Caliber-Curve des hypertrophischen Muskels war somit zweimal so breit, als die des normalen.

Noch auffallender erscheint die Erhöhung der Caliberwerthe und die Ungleichmässigkeit der Faserndicke bei jenen Muskelerkrankungen, bei welchen, trotz der bestehenden partiellen Atrophie und Degeneration der Fasern, hie und da Erscheinungen der Hypertrophie nachweisbar sind.

Auf diese Merkmale der Caliberverhältnisse hat besonders Golgi[3]) bei Gelegenheit der Beschreibung eines diesbezüglichen Falles hingewiesen. Auf die sehr weite Literatur der Muskeldystrophien kann ich mich hier nicht einlassen. Es genügen aber die wenigen angedeuteten Thatsachen, um den allgemeinen Schluss ziehen zu können, dass die Activitäts-Hypertrophie ihren Einfluss in ganz anderer Weise entfaltet, als die sogenannten pathologischen Hypertrophien, und dass ihr physiologischer Charakter sich auch dadurch kundgiebt, dass die hypertrophischen Muskeln sich dem Typus der besser organisirten Muskeln (der Vögel) annähern, während bei den pathologischen Formen der Hypertrophie die Muskeln in Bezug auf die Caliberverhältnisse ihrer Fasern den Muskeln der niedriger organisirten Wirbelthiere (Fisch, Frosch) ähnlich werden.

Die Activitäts-Hypertrophie der willkürlichen Muskeln beruht gewiss hauptsächlich auf der Verdickung der vorher bestehenden Elemente; es ist aber noch nicht eingehend erforscht worden, ob neben der Verdickung keine Verlängerung der Fasern bestehe.

[1]) Krau, Inaug.-Dissert. Greifswald 1876.

[2]) Fulda, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 54. S. 532. 1895.

[3]) Golgi, Annotazioni intorno all' istologia normale e patologica dei muscoli volontari. Arch. p. le sc. med. Vol. V. No. 11.

Schwalbe und Mayeda haben, wie oben erwähnt, behauptet, dass bei der Hypertrophie die Vergrösserung der Muskeln ohne merkliche Verlängerung derselben einhergehe. Im Gegentheil sagt Ziegler[1]), dass die durch Muskelarbeit erzielte Hypertrophie der Muskeln sich „theils in einer Verlängerung, theils in einer Verdickung der Fasern und wahrscheinlich auch in einer Vermehrung derselben äussert“. In ähnlichem Sinne drückt sich auch Weichselbaum aus.

Meine oben angeführten Untersuchungen über die Beständigkeit der Anzahl der Muskelelemente während des Prozesses der Hypertrophie liessen mit gutem Grund vermuthen, dass keine irgendwie in Betracht kommende Verlängerung der Fasern stattfinde. Denn wenn eine solche vorhanden gewesen wäre, hätte ich am Querschnitt des hypertrophischen Sartorius mehr Fasern finden sollen, als am entsprechenden Querschnitt des nicht hypertrophischen Muskels; viele Fasern, welche die Höhe des berücksichtigten Querschnittes nicht erreichten, hätten sie nach erfolgter Verlängerung erreichen müssen. Entsprechend diesen Verhältnissen sollte die Verdickung des ganzen Muskelquerschnittes grösser ausfallen, als die mittlere der einzelnen Muskelfaser-Querschnitte. Beides war aber nach meinen Untersuchungen nicht der Fall.

Von diesen Vermuthungen absehend, verfolgte ich die Frage durch experimentelle, darauf gerichtete Untersuchungen.

Leider konnte ich das bisher benutzte Material nicht mehr gebrauchen, da die Hunde-Sartorii mir nicht in ganzer Länge zu Gebote standen. Uebrigens erwiesen sich Hundemuskeln als kein günstiges Material, da einerseits es nicht leicht möglich war, einem lebenden Hunde vor der Arbeitsperiode einen Muskel in seiner ganzen Länge zu exstirpiren und in natürlicher Spannung fixirt zu halten, — wenigstens war das der Fall bei den wenigen Muskeln, deren Entfernung den Gang des Thieres nicht zu stark beeinträchtigt hätte, — andererseits schienen mir die gleichnamigen Muskeln von zwei verschiedenen Hunden, wenn auch des gleichen Gewichtes und Alters, wegen der bei dieser Thiergattung vorhandenen grossen individuellen Unterschiede keine vergleichbaren Objecte.

[1]) Ziegler, Lehrb. der allg. Path. und der path. Anat. 8. Aufl. 1895. II. Bd. S. 251.

Ich wählte daher als Versuchsthiere Ratten, bei welchen die individuellen Eigenschaften kaum in Betracht kommen. Von zwei genau gleich schweren, erwachsenen, männlichen, braunen Ratten desselben Wurfes übte ich die eine, in einem kleinen Tretrade zu laufen. Das Tretrad wurde mechanisch getrieben. Die Geschwindigkeit der Bewegung war keine beständige und konnte von der Ratte selbst geregelt werden: vollständig unterbrochen konnte aber die Drehbewegung nicht werden. In der Zeitperiode von 2 Monaten lief das Thier 283050 m. Sein Körpergewicht wuchs dabei um 10 g, obwohl das Fettpolster bedeutend geringer wurde. Das ruhende Controlthier behielt sein Körpergewicht unverändert.

Beide Ratten wurden zugleich mittelst Aethereinathmung getödtet. Die oberen und die unteren Extremitäten wurden mit den entsprechenden Thorax-, bezw. Beckenhälften präparirt und mit 2½ pCt. salicylsaurem Alkohol fixirt. Diese Flüssigkeit wurde mehrmals erneuert und nach einer Woche durch eine concentrirte wässerige salicylsaure Lösung langsam substituirt.

Nachdem die Präparate sicher vom Alkohol befreit waren, wurden sie mit einer dicken Lage Watte umwickelt und in salicylsaurem Wasser im Wasserbade eine Stunde lang gekocht. In der kaltgewordenen Lösung blieben sie nun etwa 2 Wochen unberührt.

Nach diesem Zeitraume hob ich sie mit einem breiten Löffel aus der Flüssigkeit heraus und schritt zur Präparirung der einzelnen Muskelgruppen. Das Fett und das Bindegewebe waren grösstentheils aufgelöst, während die Muskelsubstanz erstarrt war. Die Muskeln lagen nackt und mit ihren bindegewebigen Anheftungsbändern ganz locker verbunden, dem Skelet in natürlicher Form und Lage an. Ohne Schwierigkeit konnte ich die einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen mittelst eines kleinen Spatels von den Knochen entfernen und isolirt bekommen. Die kleinen starren Muskelmassen hatten ihre natürliche Form erhalten, so dass die gleichnamigen Muskeln von beiden Ratten vollkommen ähnlich aussahen. Diese Verhältnisse gestatteten mir, von absolut entsprechenden Stellen Bündel von Muskelfasern zu gewinnen, die sich zum vergleichenden Studium der Faserlänge eigneten. Die Salicylsäure-Behandlung verleiht den Muskelfasern einen hohen Grad von Zähigkeit, so dass man sowohl dünne Bündel von Fasern, wie vereinzelte Fasern leicht in ihrer ganzen Länge präpariren kann. Um die Faserlänge zu bestimmen, entnahm ich von jedem der zu untersuchenden Muskeln 2 Bündel von möglichst verschiedener Länge. Durch vorsichtige Zerfaserung in verdünntem Glycerin gelang es mir ohne Schwierigkeit, die grösste Anzahl der das Bündel aufbauenden Fasern zu isoliren und in unversehrtem Zustande in parallelen Reihen für die mikrometrische Bestimmung auf dem Objectträger zurecht zu legen. Von jedem Bündel maass ich 100 Fasern: von jedem Muskel also 200. Das Präparat wurde ohne Deckglas unter das Mikroskop gebracht und mit Hartnack Obj. 2 und Mikrometer-Ocular beobachtet. Da die meisten Fasern länger als die ganze Mikrometer-Scala waren, musste ich das Präparat verschieben, nachdem ich die äussersten Grenzen der gemessenen Strecke festgestellt hatte. Letzteres gelang ohne Schwierigkeit an dem un-

bedeckten Präparate, dessen Einzeltheile dunkel und scharf contourirt erschienen.

Selbstverständlich kamen bei der Messung nur in ihrer ganzen Länge erhaltene Fasern in Betracht. Die natürlichen Endigungen der Fasern waren mit Sicherheit zu erkennen. Die meisten von ihnen waren ziemlich stark angeschwollen und kegelförmig. Einige Fasern waren an einem Ende spitz zulaufend; die wenigsten hatten beide Enden stark verdünnt. Ich bemerke nebenbei, dass der Contour des Endkegels der meisten Fasern nicht glatt, sondern mit feinen Franzen versehen war, und dass die dünnen Franzen in die Reste des sehnigen Bandes in nicht näher zu bestimmender Weise aufgingen. Die Zacken waren sicher von musculöser Beschaffenheit: an ihnen war selbst die Querstreifung mitunter zu unterscheiden. Inwiefern dieser Befund mit der salicylsauren Behandlung der Muskeln im Zusammenhang steht, lasse ich unentschieden. Mitunter traf ich zwei durch kurze seitliche Zweige verbundene Fasern. An der Verbindungsbrücke, die quergestreift war, sah man eine gezackte Verlöthungslinie; eine wahre Verschmelzung der Muskelsubstanz beider Fasern schien nicht vorhanden zu sein.

Befolgt man die oben beschriebene Isolirungsmethode, so bekommt man Fasern, die ihren gestreckten Verlauf nicht eingebüsst haben. Sicher sind sie viel weniger geschrumpft, als es nach dem zweistündlichen Kochen in 1 procentiger wässeriger Salicylsäurelösung nach Froriep[1]) der Fall ist.

Der vorsichtigen und kürzer dauernden Erwärmung des Präparates im Wasserbade schreibe ich die geringere Verunstaltung der Fasern zu. Jedenfalls erreichten die Muskeln nach Salicylbehandlung ihre natürlichen Anheftungsstellen am Skelet.

Bevor ich zum vergleichenden Studium der Faserlänge der normalen und der hypertrophischen Muskeln schritt, wollte ich mich durch directe Beobachtung überzeugen, ob die von entsprechenden Stellen entnommenen Fasern gleichnamiger Muskeln von gleich alten und gleich schweren Ratten in Bezug auf ihre Länge vergleichbar seien. Zu diesem Ende behandelte ich zwei Paar gleicher Ratten nach oben beschriebener Methode und maass eine grosse Anzahl der von mehreren Extremitätenmuskeln entnommenen Fasern. Aus diesen Messungen ging mit grosser Sicherheit hervor, dass die entsprechenden Muskelfasern von zwei in Bezug auf Rasse, Alter, Schwere und Geschlecht gleichen Ratten die gleiche Länge hatten.

Von den beiden braunen Versuchsratten untersuchte ich 9 Körpermuskeln: 2 Antagonisten vom Oberarm, 2 vom Vorderarm, 2 vom Oberschenkel, 2 vom Unterschenkel, und einen langen parallelfaserigen Muskel, den Semimembranosus. Den Sartorius konnte ich nicht gebrauchen, weil sehr viele seiner Fasern sich an dem von der Insertion entfernten Ende mehrfach

[1]) Felix (Die Länge der Muskelfasern u. s. w. — Kölliker's Gratulationsschrift. Sep.-Abdr. S. 285) fand, dass die Muskeln in Salicylsäure auf die Hälfte eingehen.

theilen und mit anderen Fasern in Verbindung treten, so dass es äusserst schwer ist, Fasern zu isoliren, deren verdünnte Enden nicht abgebrochen wären.

Um den Grad der erzielten Arbeits-Hypertrophie annähernd zu eruiren, maass ich an den isolirten Fasern den breitesten Durchmesser, indem ich die bei Besprechung der Durchmesser-Bestimmungen an den Muskelfasern des Hundes angegebenen Vorsichtsmaassregeln genau befolgte. Die erhaltenen Werthe haben keinen Anspruch auf absolute Richtigkeit: die Muskelfasern erleiden bei der Salicylbehandlung eine zu bedeutende Formveränderung; sie können nur den Grad der Verdickung der Fasern beiläufig anzeigen. Dass übrigens durch die Functionssteigerung ein gewisser Grad von Muskelhypertrophie auch bei diesem Versuche erzielt wurde, geht aus den in folgender Tabelle aufgezeichneten Gewichten der isolirten Muskeln und Muskelgruppen hervor:

Name des Muskels	Gewicht des Muskels	
	normal	hypertrophisch
M. triceps brachii	70 mg	87 mg
M. glenoulnaris	75 -	87 -
M.[1]) der dorsalen Fläche des Vorderarmes .	98 -	120 -
M.[1]) der volaren Fläche des Vorderarmes .	140 -	160 -
M. quadriceps femoris	962 -	1060 -
M. tibialis ant. et ext. dig. comm. . . .	420 -	480 -
M. triceps surae	345 -	380 -
M. semimembranosus	616 -	707 -

Aus den Ergebnissen der an isolirten Fasern ausgeführten Messungen habe ich die Mittelwerthe berechnet und zur leichteren Uebersicht tabellarisch dargestellt:

Name des Muskels	Länge der Fasern		Maximaldurchm. der Fasern	
	norm. M.	hypertr. M.	norm. M.	hypertr. M.
M. triceps brachii. . .	10,60 mm	10,29 mm	0,031 mm	0,045 mm
M. biceps brachii . . .	7,49 -	7,45 -	0,044 -	0,055 -
M. extensor digit. comm.	10,65 -	10,42 -	0,041 -	0,052 -
M. flexor digit. prof.. .	6,45 -	6,44 -	0,035 -	0,046 -
M. quadriceps femoris .	8,40 -	8,30 -	0,042 -	0,052 -
M. biceps femoris . . .	20,64 -	20,83 -	0,055 -	0,069 -
M. tibialis anticus . .	8,82 -	8,50 -	0,033 -	0,041 -
M. triceps surae . . .	7,48 -	7,46 -	0,047 -	0,052 -
M. semimembranosus .	19,32 -	19,23 -	0,051 -	0,067 -

Die Faserdurchmesser sind bei den Muskeln der beiden Ratten auffallend verschieden: ihre mittlere Vergrösserung in Folge der Activitäts-Hypertrophie entspricht dem Verhältnisse von 1 : 1,26. Dabei sind die Fasern gar nicht verlängert. Die

[1]) Da die einzelnen Muskeln dieser Gruppen sehr klein waren, habe ich, um einen zu grossen Fehler bei der Gewichtsbestimmung zu vermeiden, die ganzen Gruppen in Betracht gezogen.

mittlere Länge von 1800 Fasern der nicht hypertrophischen Muskeln beträgt 11,1 mm; die von eben so vielen, aus vollkommen entsprechenden Stellen der hypertrophischen Muskeln gewonnenen Fasern 11 mm. Es zeigt sich also sogar eine geringe Verkürzung an den hypertrophischen Fasern. Letztere kann nicht als zufällig betrachtet werden, da sie an fast allen Muskeln und beinahe an jedem Bündel constatirt wurde. Ihre Ursache scheint mir auch nicht in einer verschiedenen Stellung der Extremitäten bei der Fixirung mit dem salicylsauren Alkohol zu suchen zu sein, da, abgesehen davon, dass ich mit aller Sorge diese Fehlerquelle auszuscheiden bemüht war, wenn sie thatsächlich untergelaufen wäre, der Unterschied der Länge an antagonistisch wirkenden Muskeln nicht gleichsinnig hätte ausfallen können. Ich bin überzeugt, dass die hypertrophischen Extremitätenmuskeln wegen ihres stärkeren Tonus in etwas mehr verkürztem Zustande, als die nicht hypertrophischen, fixirt worden sind. Soviel habe ich bemerken wollen, um zu vermeiden, dass ein scheinbar absurder Befund Zweifel in Bezug auf die Verlässlichkeit der angewendeten Versuchsmethode hätte aufkommen lassen. Jedenfalls steht es nach diesen Untersuchungen fest, dass bei der Activitäts-Hypertrophie der willkürlichen Muskeln keine Verlängerung der quergestreiften Fasern nachweisbar ist.

Die Vergrösserung der Muskeln besteht also ausschliesslich in der Verdickung der vor der Arbeitssteigerung vorhanden gewesenen Fasern.

Diese Art der Hypertrophie ist geeignet, die Leistungsfähigkeit der Muskeln am günstigsten zu verändern, da sie den Muskelquerschnitt vergrössert und dadurch nach dem bekannten physiologischen Gesetze die Kraft der Muskeln proportional steigert. Sie bestätigt folgendes, von Roux aufgestelltes morphologisches Gesetz der functionellen Anpassung: „Bei verstärkter Thätigkeit vergrössert sich jedes Organ bloss in derjenigen, bezw. denjenigen Dimensionen, welche die Verstärkung der Thätigkeit leisten“.

Die contractile Substanz der quergestreiften Muskelfasern besteht aus den Primitivfibrillen und aus dem Sarcoplasma. Die Volumenszunahme der Fasern könnte mit einer Vermehrung

oder Verdickung der Primitivfibrillen oder mit einer stärkeren Entwickelung des Sarcoplasmas einhergehen. Selbstverständlich könnten auch mehrere dieser Erscheinungen sich gleichzeitig kundgeben. Ich habe mir vorgenommen, zu bestimmen, welcher der erwähnten Factoren bei der Activitäts-Hypertrophie am wirksamsten sei; ich habe deswegen vorläufig untersucht, ob eine Vermehrung der Fibrillen oder eine Verdickung derselben an den hypertrophischen Muskeln nachweisbar sei.

Zum Studium der Anzahl der Fibrillen benutzte ich die mit Müller'scher Lösung behandelten und in 70procentigem Alkohol aufbewahrten Sartorii des zweiten Versuchshundes.

Ich entnahm von entsprechenden Stellen des normalen und des hypertrophischen Muskels dünne Faserbündel, die ich, nach Uebertragung vom Alkohol in Glycerin, nach der Goldchloridmethode färbte. Zur Einbettung verwendete ich eine syrupdicke Gummilösung, der ich eine Spur von Glycerin zugesetzt hatte. Die mit Gummi getränkten Objecte wurden in einer kleinen Rinne auf Kork gelegt und mit einer Korkplatte bedeckt stehen gelassen, bis das Gummi beinahe hornartige Consistenz erreicht hatte. Dann machte ich mit einem Rasirmesser, dessen Klinge jedesmal durch Anhauchen leicht befeuchtet und erwärmt wurde, ganz dünne Querschnitte durch die Faserbündel. Die Schnitte wurden ohne Weiteres in einem Tropfen lauwarmen Glycerins auf das Objectglas übertragen, vom Leim und dem umgebenden Korke befreit und mit einem Deckglase bedeckt.

Die dünnsten Schnitte, mit sehr starker Vergrösserung beobachtet, erscheinen bei gewisser Einstellung wie aus kleinsten, an einander gelagerten glänzenden Kügelchen zusammengesetzt. Bei Verstellung des Focus kann man sich überzeugen, dass die Kügelchen kleinsten blaugrauen Feldern entsprechen: sie sind die Querschnitte der Primitivfibrillen von zwei, zu gleicher Zeit und mit denselben Reagentien behandelten Präparaten. Sie wurden bei einer Vergrösserung von 900 Durchm. photographirt (Fig. 3 und 4). An den Photogrammen konnte ich die Fibrillenquerschnitte zählen und ihre Zahl auf die Oberflächeneinheit der Muskelsubstanz leicht berechnen. Ich zeichnete zu diesem Ende viereckige Figuren in den Theilen der Photogramme, wo die Punctirung deutlicher war, und zählte unter Loupenvergrösserung die in dem einzelnen Vierecke enthaltenen Fibrillenquerschnitte. Um letzteres richtig auszuführen, stach ich mit einer Nadel die schon gezählten Querschnittsbilder durch. Indem ein solches Verfahren an mehreren Stellen und an verschiedenen Exemplaren der Photogramme wiederholt wurde, bestimmte ich, dass innerhalb 10 qcm des Photogrammes des normalen Sartorius 1900 Fibrillenquerschnittsbilder enthalten sind, während in einer gleich grossen Fläche des Photogrammes des hypertrophischen Sartorius nur 1250 solcher Bilder erscheinen. Daraus lässt sich leicht berechnen, dass die Zahl der Fibrillen der normalen Muskelsubstanz zu der der hypertrophischen sich verhält wie 1,52 : 1.

Wenn wir nun bedenken, dass die an denselben Muskeln früher berechnete mittlere Verdickung der hypertrophischen Fasern durch das Verhältniss 1:1,53 ausgedrückt wird, so kann man ohne Weiteres einsehen, dass die Dichtigkeit der Primitivfibrillen in umgekehrtem Verhältnisse steht zu dem Grade der Hypertrophie, d. h. *dass die Verdickung der Muskelfasern bei der Activitäts-Hypertrophie ohne Vermehrung der Anzahl der Primitivfibrillen erfolgt.*

Nun ging ich zur Vergleichung der Dicke der Primitivfibrillen normaler und hypertrophischer Fasern über. Ich gebrauchte die durch Alkohol von steigender Concentration fixirten Muskeln des ersten Versuchshundes. Ich übertrug zwei von entsprechenden Stellen beider Sartorii entnommene Faserbündel aus dem Alkohol in Glycerin (*Rollet*) und färbte sie nachher mit Goldchlorid. Einige Fasernfragmente, in Glycerin isolirt und vorsichtig zwischen Objectträger und Deckgläschen zerdrückt, liessen viele vereinzelte Fibrillen erkennen. Die den dunklen Scheiben entsprechenden Theile erschienen intensiv violett gefärbt; an diesen konnte ich mit *Zeiss'* Apochr. Immers. $\frac{1}{20}$ und in Comp.-Oc. 4 eingeschobenem Mikrometer die Dicke der Fibrillen mit genügender Sicherheit bestimmen. So oft ich die Messung an den Fibrillen des normalen und des hypertrophischen Muskels wiederholte, fand ich immer einen Durchmesser von 0,00042 mm.

Da kein Unterschied auch in der Dicke der Primitivfibrillen nachweisbar ist, so bleibt, um die Vermehrung der contractilen Substanz der hypertrophischen Fasern zu erklären, nur die Annahme einer Vermehrung des Sarcoplasmas übrig. Ein solches Ergebniss steht im Einklange mit der Vermuthung, dass bei der Muskelverkürzung dem Sarcoplasma die Hauptrolle zukomme. Von der Vermehrung dieser Substanz hängt die Vergrösserung des Muskelquerschnittes ab; mit ihr steht somit die Steigerung der Leistung der hypertrophischen Muskeln in geradem Verhältnisse.

Bei der Besprechung der Natur der Activitäts-Hypertrophie haben wir die Muskelfasern als histologische Einheiten betrachtet; da sie aber keine solche, sondern Zellenaggregate sind, so müssen wir uns fragen, ob die Hypertrophie der Fasern mit oder ohne Vermehrung der sie zusammensetzenden Zellen einhergeht. Die Frage hat auch Interesse, um zu bestimmen, ob der grossen Beständigkeit der zusammengesetzten Muskelelemente die der sie aufbauenden Zellen entspricht.

Um dieser Frage näher zu treten, habe ich zuerst nach Zeichen einer actuellen Zellwucherung geforscht.

Von dem mit steigend concentrirteren Alkohollösungen behandeltem hypertrophischem Muskel habe ich mikrotomische Längsschnitte angefertigt, die ich nach der Methode von Bizzozero zum Aufsuchen der indirecten Kerntheilungsfiguren färbte. In keinem Falle konnte ich kariokynetische Figuren in Muskelzellen nachweisen. Es gelang mir auch nicht, unzweideutige Bilder der Kernschnürung zu sehen. An einer grossen Zahl von Längsschnitten aus dem mit Müller'scher Flüssigkeit behandelten hypertrophischen Sartorius, die ich mit Hämatoxylin-Eosin färbte, suchte ich nach jenen Gruppen, Reihen oder Ketten von Muskelkernen, die von vielen Autoren (wie ich glaube, nicht immer mit Recht) als Zeichen einer stattgehabten Kernwucherung angesehen werden. Es gelang mir aber nicht, eine nennenswerthe Anhäufung von Kernen zu finden.

Diese Untersuchungen liessen eine actuelle oder vor kurzer Zeit abgeschlossene Kernwucherung mit grosser Wahrscheinlichkeit ausschliessen, sie konnten aber nicht den Beweis liefern, dass während der ganzen Periode der Entwickelung des Prozesses der Hypertrophie keine Vermehrung der Muskelkerne stattgefunden hatte.

Um letztere Frage zu lösen, unternahm ich die Berechnung der in der Volumenseinheit der normalen und der hypertrophischen Muskelsubstanz enthaltenen Kerne. Zu diesem Behufe befolgte ich eine, der von Auerbach[1]) angegebenen nicht unähnliche Methode. Ganz gleich konnte mein Verfahren nicht sein, da ich an anders behandeltem Material arbeiten musste.

Ich färbte ganz dünne, aus bestimmten Stellen der Muskelplatte entnommene Faserbündel mit Alauncochenille und isolirte einige wenige, nicht zu lange Faserfragmente, die ich auf dem Objectträger parallel ordnete. Dann bestimmte ich mikrometrisch den Durchmesser und die Länge der kleinen Cylinder und berechnete nach Formel $\pi r^2 . h$ ihre Volumina. Mit grosser Vorsicht, um die Ordnung der Fasern nicht zu stören, liess ich etwas Essigsäure unter dem Deckglase zufliessen, um die Muskelsubstanz zu entfärben und durchsichtig zu machen; die rothvioletten-Kerne widerstanden der Entfärbung länger, so dass ich sie leicht sehen und zählen konnte, selbst diejenigen, die sich an der unteren Peripherie der Faser befanden.

Aus der Zahl der in einem bestimmten Volumen von Muskelsubstanz enthaltenen Kerne konnte ich leicht diejenige der in $\frac{1}{10}$ cmm Muskelsubstanz enthaltenen berechnen und so den Gehalt an Kernen der normalen Muskelsubstanz mit dem der hypertrophischen vergleichen.

Die folgende Tabelle gibt ein Beispiel der Ergebnisse dieser Untersuchung. Die in Betracht gezogenen Fälle sind selbstverständlich nicht ausgesucht, sondern ganz so, wie sie sich natürlich vorstellten, aufgezeichnet. Es bedeutet d den Durchmesser, l die Länge des untersuchten Faserfragmentes, n die Zahl der in jedem Fragmente gefundenen Kerne und N die auf

[1]) Auerbach, a. a. O.

Grund der angegebenen Daten berechnete Anzahl der Kerne in $\frac{1}{10}$ cmm normaler Muskelsubstanz; d_1, l_1, n_1 und N_1 bedeuten die entsprechenden Werthe für den hypertrophischen Muskel.

Linker (normaler) Sartorius				Rechter (hypertrophischer) Sartorius			
d	l	n	N	d_1	l_1	n_1	N_1
0,030 mm	7,250 mm	224	4373	0,037 mm	0,800 mm	47	5422
0,022 -	1,900 -	49	6787	0,035 -	2,875 -	120	4340
0,020 -	0,750 -	25	10615	0,030 -	2,375 -	76	4528
0,022 -	0,625 -	28	11791	0,040 -	2,825 -	137	3872
0,015 -	0,550 -	11	11323	0,030 -	0,975 -	29	4209
0,027 -	0,500 -	23	8038	0,050 -	0,625 -	30	2445
0,030 -	2,500 -	112	6341	0,025 -	0,500 -	6	2445
0,014 -	4,800 -	79	10683	0,030 -	0,712 -	21	4174
0,029 -	2,362 -	116	7438	0,020 -	0,750 -	19	8067
0,022 -	6,500 -	178	7207	0,035 -	3,250 -	139	3906
0,037 -	0,550 -	26	4398	0,032 -	0,750 -	25	4146
0,034 -	0,775 -	26	3696	0,026 -	0,750 -	17	4271
0,034 -	1,250 -	63	5549	0,025 -	1,000 -	37	7540
0,037 -	2,550 -	134	4889	0,035 -	1,450 -	50	3585
0,015 -	1,100 -	19	9779	0,025 -	1,250 -	7	5707
0,013 -	1,125 -	15	10050	0,022 -	0,500 -	16	8422
0,017 -	0,500 -	9	7934	0,022 -	2,375 -	79	8754
0,015 -	0,400 -	6	8478	0,032 -	1,200 -	50	5183
0,020 -	3,625 -	90	7906	0,032 -	0,500 -	20	4976
0,027 -	0,625 -	22	6150	0,027 -	1,750 -	57	5691
			153425				101683

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass

$$N : N_1 = 7671 : 5084,$$

also

$$N : N_1 = 1{,}5 : 1.$$

Die Anzahl der Kerne[1]) in der Volumenseinheit normaler Muskelsubstanz ist um die Hälfte grösser, als

[1]) Die Zahl der Kerne (N) ist in den dickeren Fasern im Allgemeinen kleiner, als in den dünneren. Das Verhältniss zwischen Faserncaliber und Gehalt an Muskelkernen habe ich in einer darauf gerichteten Untersuchung, die bald veröffentlicht werden wird, eingehend studirt; hier sei vorläufig gemeldet, dass Fasercaliber uud Kerngehalt in umgekehrtem Verhältnisse zu einander stehen.

Die grössere Dichte der Kerne in den Fasern kleineren und kleinsten Calibers kann als ein Charakter unvollkommen stattgehabter Entwickelung angesehen und mit der hochgradigen Wachsthumsfähigkeit der dünnen Fasern bei der Hypertrophie in Zusammenhang gebracht werden.

die der in einem gleichen Volumen hypertrophischer Muskelsubstanz enthaltenen.

Die Querschnittsoberfläche des normalen Sartorius steht zu der des hypertrophischen im Verhältnisse wie 1 : 155, und, da die Länge eines erwachsenen Muskels bei der Activitäts-Hypertrophie nicht kenntlich wächst, so stehen auch die Volumina der beiden Sartorii in demselben Verhältnisse. Diess vorausgesetzt, ergiebt sich, dass die Anzahl der in einer Volumenseinheit enthaltenen Kerne in umgekehrtem Verhältnisse steht zur Vergrösserung des Muskels bei der Activitäts-Hypertrophie, dass also die Anzahl der Muskelkerne bei dem Prozesse der Activitäts-Hypertrophie des untersuchten Muskels unverändert geblieben ist.

Dieses Ergebniss erlaubt uns die Activitäts-Hypertrophie als eine wahre Hypertrophie im Sinne Virchow's, und zwar im strengsten Sinne des Wortes, zu betrachten, und den Satz von der hohen Beständigkeit der differenzirten Elemente der willkürlichen Muskeln zu bestärken.

Es geht aus dieser Untersuchung auch hervor, dass die functionelle Muskelhypertrophie sich von den Hypertrophien pathologischen Ursprunges auch in Bezug auf das Verhalten der Kerne unterscheidet.

Auerbach[1]) fand in dem früher citirten Falle von wahrer Muskelhypertrophie eine sehr bedeutende, beinahe der Volumensvermehrung der Muskeln proportionale Kernwucherung.

Eine starke Vermehrung der Muskelkerne wurde auch von Krau und von Talma[2]) in analogen Fällen gefunden.

Erb[3]) hatte Gelegenheit, einen Fall von Myotonia congenita (Thomsen's Krankheit) anatomisch zu untersuchen, und fand, dass neben einer sehr starken Verdickung der Fasern und Ungleichartigkeit ihrer Caliber (von 24 μ bis 180 μ) eine bedeutende Vermehrung der Kerne eingetreten war. An mikroskopischen Querschnitten der hypertrophischen Muskeln kamen auf eine jede

[1]) Auerbach, a. a. O. S. 262.

[2]) Talma, Dystrophia muscularis hypertrophica (wahre Muskelhypertrophie). Deutsche Zeitschr. für Nervenheilk. II. 3. S. 192. 1892.

[3]) Erb, Klinisches und Anatomisches von der Thomsen'schen Krankheit. Neurol. Centralbl. IV. 13. S. 289.

Faser im Mittel 6,5 Kerne, während an den Querschnitten der normalen Fasern 1,6 Kerne gezählt werden konnten. An den hypertrophischen Fasern sah man in Längsschnitten Reihen von 12—20 Kernen.

Jacoby[1]) giebt ebenfalls an, in einem Falle von Thomsen's Krankheit Vermehrung der Kerne in der Muskelsubstanz und im Perimysium gefunden zu haben.

Aehnliche Resultate wurden von Hlawaczeck[2]) für einen Fall von Myotonie mit Paramyotonie und von Lewin[3]) für einen Fall von Syringomyelie veröffentlicht.

Ausserdem wurde eine Vermehrung der Muskelkerne auch in vielen Fällen von Dystrophia muscularis mit partieller Hypertrophie der Fasern nachgewiesen.

Im Allgemeinen kann man also behaupten, dass die meisten Formen der pathologischen Muskelhypertrophie mit Kernwucherung einhergehen, während dieselbe bei der reinen Activitäts-Hypertrophie vollständig fehlt.

In den willkürlichen Muskeln mehrerer Thiergattungen findet man kleine Bündel von sehr feinen quergestreiften Fasern, die von einer mehr oder weniger festen bindegewebigen Scheide umgeben sind. In diese Scheide treten auch relativ grosse Nerven und Gefässstämme ein, welche den Muskelfasern entlang verlaufen. Da, wo die Nerven und Gefässe die bindegewebige Membran durchbrechen, ungefähr in der Mitte des Bündels, erweitert sich die Scheide beträchtlich und das ganze Gebilde bekommt wegen dieser mittleren Anschwellung eine spindelförmige Gestalt. Kühne hat solche Bündel im Jahre 1863 zuerst genau beschrieben und „Muskelspindeln“ genannt; Kölliker bezeichnet sie als „Muskelknospen“, Fränkel als „umschnürte Bündel“, und Roth als „neuromusculäre Stämmchen“. Ueber ihre Bedeutung sind die Autoren nicht einig. Die meisten von ihnen betrachten sie als normale und constante Gebilde; einige glauben, dass sie mit der Entwickelung

[1]) Jacoby, Journ. of nerv. and ment. dis. XIV. p. 129. 1887.

[2]) Hlawaczeck, Ein Fall von Myotonia cong. mit Paramyotonia. Wiener Jahrb. für Psych. XIV. 1, 2. S. 92. 1895.

[3]) Lewin, Deutsche Zeitschr. für Nervenheilk. II. 2, 3. S. 138. 1892.

und mit der Regeneration der quergestreiften Muskelfasern im Zusammenhang stehen (Trinchese, Bremer, Santesson).

Unter solchen Umständen schien es mir angemessen, zu erforschen, wie sich die sogen. Muskelspindeln bei der Activitäts-Hypertrophie verhalten.

Dazu habe ich die Spindeln in Bezug auf ihre Zahl und auf die Zahl und Grösse der sie zusammensetzenden Muskelfasern an normalen und an hypertrophischen Muskeln untersucht.

Eine Reihe von Querschnitten des mittleren Theiles der Sartorii meiner beiden Versuchshunde verfolgend, konnte ich feststellen, dass an ungefähr entsprechenden centralen Theilen aller Präparate in der Nähe von grösseren Gefäss- und Nervenquerschnitten eine quergetroffene Muskelspindel zu sehen war. Um die Zahl der Spindeln in einem ganzen normalen Muskel mit jener der in dem entsprechenden hypertrophischen Muskel vorhandenen zu vergleichen, habe ich die Sartorii der braunen Versuchsratten ganz zerfasert und mikroskopisch durchmustert.

Die Muskelspindeln sind, in Folge der Salicylsäurebehandlung, in elegantester Weise ganz zu isoliren, und werden an ihrer resistenteren Hülle, an der Feinheit der Muskelfasern und an den Resten der Nerven und Gefässe sehr leicht erkannt. Schon makroskopisch kann man sie an dem anhaftenden weissen Nervenstämmchen erkennen. Die sehr peinliche, aber ganz sichere Methode der Zerfaserung ergab nur, dass jeder Sartorius acht Muskelspindeln enthielt.

Da ich bei der Untersuchung so vorging, dass ich immer die entsprechenden Bündel beider Muskeln nach einander präparirte und gesondert durchmusterte, so konnte ich bestimmen, dass die Muskelspindeln in beiden Sartorii nicht nur in gleicher Zahl vertreten, sondern auch in gleicher Weise vertheilt waren.

Um über die Anzahl der in den einzelnen Muskelspindeln enthaltenen Fasern Aufschluss zu bekommen, zählte ich an den Serienschnitten die Fasern eines jeden Bündels und fand an den Sartorii des ersten Versuchshundes beiderseits 7 Fasern, an denen des zweiten links 10 und rechts 7 Fasern: 3 Fasern mehr am normalen, als am hypertrophischen Muskel. Eine Vermehrung der Fasern in Folge der Activitäts-Hypertrophie war somit keineswegs nachweisbar.

An den von dem zweiten Versuchshunde herrührenden Präparaten bestimmte ich das Caliber der Fasern, indem ich an den Serienschnitten jede Faser verfolgte und ihre grössten Durchmesser feststellte. Ich bemerke, dass die mit Müller'scher Lösung behandelten, in einem relativ weiten Lymphraume lose liegenden Muskelfäserchen der Spindeln jede von gegenseitigem Druck herrührende Verunstaltung vermissen liessen und am Querschnitt kreisrund erschienen. In diesem Falle konnte also die Bestimmung des Durchmessers einen ziemlich genauen Anhaltspunkt geben, um auf die Caliberverhältnisse der Fasern zu schliessen.

Hier sind die maximalen Durchmesser der Fasern der Spindeln des normalen und des hypertrophischen Sartorius dargestellt:

Norm. Sartorius (10 Fasern)	Hypertroph. Sartorius (7 Fasern)
0,025 mm	0,020 mm
0,010 -	0,020 -
0,016 -	0,020 -
0,012 -	0,010 -
0,021 -	0,006 -
0,0075 -	0,0075 -
0,0075 -	0,010 -
0,016 -	
0,010 -	
0,011 -	

Der mittlere Durchmesser der Fasern an der normalen Seite betrug 0,0136 mm, der an der hypertrophischen Seite 0,0134 mm. Der maximale Durchmesser der ersteren maass 0,025 mm, der der zweiten 0,020 mm. Der kleinste Durchmesser ergab bei den ersteren 0,0075 mm, bei den zweiten 0,006. Auch an den nach der Salicylsäure - Methode isolirten Spindeln der Rattenmuskeln versuchte ich die Fasercaliber zu bestimmen; dies gelang aber nur an einzelnen Fasern, da die meisten von ihnen von den Resten der einhüllenden Bindegewebsmembran verdeckt blieben. Jedenfalls ging auch aus diesen Messungen hervor, dass die Muskelfasern der Spindeln bei der Activitäts-Hypertrophie keine merkliche Verdickung erfahren.

Die Länge der ganzen Muskelspindeln betrug sowohl an dem normalen, wie an dem hypertrophischen Sartorius 3—5 mm. Ueber die Länge der einzelnen Fasern könnte ich keinen Aufschluss geben, da sie zu zart waren, um aus der zähen umhüllenden Membran herausgezupft zu werden.

Aus diesen Beobachtungen geht mit Sicherheit hervor, dass die Muskelspindeln in den untersuchten hypertrophischen Muskeln an Zahl nicht zugenommen hatten und dass die einzelnen in denselben vorhandenen Fasern in Folge der gesteigerten Arbeit der Muskeln weder zahlreicher, noch dicker geworden waren. Die Kühne'schen Muskelspindeln tragen zur Vergrösserung der Muskeln bei der Activitäts-Hypertrophie nicht bei, und die sie enthaltenden Muskelfasern nehmen an diesem Prozesse gar keinen Antheil.

Diese Schlüsse stimmen mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Christomanos und Strössner[1]) überein, nach welchen die Muskelspindeln in jedem Alter vorhanden sind und die zu ihnen gehörenden Muskelfasern während des Wachsthums

[1]) Christomanos und Strössner, Beitrag zur Kenntniss der Muskelspindeln. Sitzungsber. der K. Akad. der Wissensch. in Wien. C. III. S. 417—435.

des Organismus sich kaum vergrössern; ebenso mit jenen von Kerschner[1]), der die Muskelspindeln als normale und beständige Gebilde von der Hälfte des intrauterinen Lebens an bis in's Greisenalter fand. Auch nach Babinsky, Pilliet, Blocq und Marinescu, v. Ebner, Ruffini, Mays und Laura Forster, Cipollone stehen die Muskelspindeln mit den Wachsthums- und Regenerationsprozessen in keiner Beziehung.

Allgemeine Schlussfolgerungen.

I. Die Activitäts-Hypertrophie der willkürlichen Muskeln ist ein Beispiel von wahrer Hypertrophie im Sinne Virchow's. Die Vergrösserung der Muskeln geschieht ohne Vermehrung der quergestreiften Muskelfasern, bloss durch Verdickung der vorher bestehenden Elemente.

II. Die Fasern, die bei der Hypertrophie am meisten wachsen, sind diejenigen, die ursprünglich die dünnsten waren. Ihnen gebührt somit die Rolle von in hohem Grade wachsthumsfähigen Reserve-Elementen. Mit dieser Rolle stimmt ihr verhältnissmässig sehr grosser Reichthum an Muskelkernen (s. Anmerkung, S. 549).

III. Die Fasern verlängern sich bei der Hypertrophie gar nicht.

IV. Die Verdickung der einzelnen Fasern geschieht ohne merkliche Vermehrung oder Verdickung der sie aufbauenden Primitivfibrillen; sie kommt durch Vermehrung des Sarcoplasmas zu Stande.

V. Die Muskelkerne vermehren sich bei der Activitäts-Hypertrophie der Fasern gar nicht. Bei diesem Prozesse, wie bei dem der normalen Entwickelung und des Wachsthums, erweisen sich die Elemente des quergestreiften Muskelgewebes als sehr beständig („*elementi perenni*" nach Bizzozero).

VI. Die Muskelspindeln (Kühne) tragen zur Vergrösserung der hypertrophirenden Muskeln nicht bei: die zu ihnen gehörigen quergestreiften Muskelfasern bleiben bei der Arbeits-Hypertrophie unverändert.

[1]) Kerschner, Ueber die Fortschritte in der Erkenntniss der Muskelspindel. Anat. Anz. VIII. S. 449.

XXVIII.

Ueber einen Fall von Adenomyoma uteri mit Uebergang in Carcinom und Metastasenbildung.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut zu Heidelberg.)

Von Dr. Rolly.

Obwohl die Lehre von den Corpus-Carcinomen noch sehr jungen Datums ist, ist dieselbe doch in den letzten fünfzehn Jahren, namentlich durch die Arbeiten von Ruge und Veit, so ausgebildet worden, dass eigentlich gar nicht zu hoffen wäre, dass in dieser Beziehung noch neue Gesichtspunkte entdeckt werden könnten. Und dennoch zeigten schon die Arbeiten von Babes, Diesterweg, Schatz, Schröder, Ruge, Schottländer, Hauser, Strauss, Breus, Ribbert, Orloff, v. Recklinghausen und Anderen, welche epitheliale Gebilde in Myomen nachwiesen, dass in vielerlei Beziehung die Untersuchungen über diesen Gegenstand noch nicht abgeschlossen zu nennen sind. Denn lag nicht immer der Gedanke sehr nahe, dass diese sogenannten Adenomyome auch einmal carcinomatös entarten könnten, somit eine schlechte Prognose gäben? So hat denn v. Recklinghausen in seiner im vorigen Jahre publicirten Arbeit über „die Adenomyome und Cystadenome der Uterus- und Tubenwandung, ihre Abkunft von Resten des Wolff'schen Körpers“ auch diese Frage erörtert, er kommt aber, wie wir noch sehen werden, auf Grund seiner Fälle zu dem Resultat, dass die epithelialen Gebilde in den Adenomyomen wohl vom Wolff'schen Körper, die carcinomatöse Degeneration dagegen von der Schleimhaut ausgehen, die Schleimhauterkrankung also den Keim für die carcinomatöse Erkrankung abgegeben hat.

Um wie viel mehr dürfte es also berechtigt sein, einen Fall zu publiciren, bei dem ein Adenocarcinom im Uterus und dabei eine intacte, nicht carcinomatöse Schleimhaut vorgefunden wurde! Von welch' anatomischer und klinischer Bedeutung ein

solcher Fall wegen der Metastasenbildung an anderen Organen ist, liegt ja auf offener Hand. Kann es sich doch ereignen, dass in solchen Fällen während des Lebens jegliche Erscheinungen fehlen, welche auf eine carcinomatöse Erkrankung des Uterus hinweisen und dass Metastasenbildungen in anderen Organen in den Vordergrund des klinischen Bildes treten.

Ist also schon zur Beantwortung dieser Frage ein jeglicher derartiger Fall äusserst wichtig, so bietet nun weiterhin ganz abgesehen davon der vorliegende Fall, der mir durch die Güte des Herrn Geh.-Rath Prof. Dr. Arnold zur Bearbeitung überlassen wurde, eine solche Menge interessanter Thatsachen, dass es mir gestattet sei, in eine nähere Besprechung desselben einzugehen.

Ich will in Folgendem die Hauptdaten der Anamnese kurz anführen:

Die Familienanamnese der 54jährigen Patientin ist ohne Belang. Sie selbst ist Haushälterin und giebt an, dass sie im 40. Lebensjahre geringe Schmerzen beim Wasserlassen hatte. Gleich nach dem Uriniren kam ziemlich viel reines rothes Blut. 10 Tage lang dauerte dieser Zustand. Im 50. Lebensjahre trat 2—3 Tage lang wieder derselbe Blutabgang im Urin auf. Nach weiteren 2 Jahren hatte Patientin einige Tage saures Aufstossen, dann Brechen von Schleim und Brennen im Magen, es traten dabei Gelbsucht und starke Schmerzen in der rechten Seite auf. Nach 14 Tagen genas Patientin wieder und war dann gesund bis zum Mai 1896.

Zu dieser Zeit bekam sie stechende Schmerzen auf beiden Seiten und im Rücken. Der Appetit war dabei ganz gut. Die Schmerzen nahmen dann so zu, dass Patientin von Mitte Juni 1896 das Bett hüten musste. Der Appetit wurde schlecht, Stuhl angehalten, ein Aufrichten des Körpers war unmöglich, so dass Decubitus entstand. Es trat häufiges Erbrechen ein, die Kräfte und der Ernährungszustand nahmen ab. Der Leib war stärker angeschwollen; die letzten 14 Tage vor ihrem Eintritt in die Klinik hatte sie keinen Stuhlgang. Sie wurde mit Opium und Morphium behandelt. Der Urin war spärlich und trübe, auch soll Gelbsucht vorhanden gewesen sein. Patientin wurde dann am 28. September 1896 in die innere Klinik des Herrn Geh.-Rath Erb aufgenommen.

Aus dem Status praesens entnehme ich Folgendes:

Mittelgrosse, gut gebaute Patientin, das Fettpolster derselben ist stark entwickelt, es zeigen sich nirgends Drüsenschwellungen, noch Oedeme, ausserdem besteht kein Fieber. Zunge ist belegt und trocken. An den Conjunctiven ist eine leicht icterische Farbe zu constatiren. Auf der rechten Seite sind die 6 unteren Rippen druckempfindlich, jede Bewegung

des Körpers wird auf der rechten Seite schmerzhaft empfunden. Links neben der Analöffnung findet sich ein fünfmarkstückgrosser, oberflächlicher Debucitus. Pupillenreaction und Sehnenreflexe sind normal. Die Wirbelsäule ist nicht druckempfindlich. Herz, Puls und Lungen zeigen keinen pathologischen Befund.

Das Abdomen ist aufgetrieben, der Nabelumfang misst 112 cm. Die rechte Seite und die Lebergegend ist schmerzhaft. Die Leber ist wegen der starken Leibesspannung nicht palpabel. Die Percussion ist tympanitisch, auf beiden Seiten besteht etwas Dämpfung, dagegen ist keine Fluctuation nachzuweisen. Die Milz ist nicht vergrössert. Der Urin hat ein trübes Aussehen, reagirt sauer, enthält viel Urate, etwas Albumen und Gallenfarbstoff, ferner massenhaft Leukocyten, einige mit Körnchen und Blutkörperchen besetzte Cylinder und keinen Zucker.

Was den Verlauf anbelangt, so mussten wegen der chronischen Obstipation die Kothballen öfters digital entfernt werden. Auch Ricinus hatte gute Wirkung, wogegen Oel- und Glycerineinläufe keinen Erfolg hatten. Im Urin wurden fortwährend geringe Mengen von Albumen, spärliche Cylinder und manchmal etwas Blut gefunden. Am 11. October 1896 ist ein einziges Mal in der Krankengeschichte „starker Fluor" verzeichnet. Mitte December 1896 stellten sich dann die Erscheinungen einer Pneumonie im rechten Unterlappen ein, es kamen leichte Parästhesien in den Beinen und starker Meteorismus des Leibes dazu. Anfang Januar 1897 trat zum ersten Male Incontinentia urinae auf, die sich dann später noch mit Incontinentia alvi combinirte. Die unteren Extremitäten wurden schwächer, daselbst die Sehnenreflexe herabgesetzt, die Patientin nahm zusehends ab. Kothabgang wird überhaupt nicht mehr gefühlt, auch trat wieder Decubitus auf. Am 17. Februar klagte Patientin über plötzlich auftretende grosse Athemnoth und Schmerzen in der linken Thoraxhälfte, es bestanden Kopfschmerzen, Beschleunigung der Pulsfrequenz, Schmerzen und Engigkeit auf der Brust, erschwerte Exspectoration von Schleim, stertoröses Athmen u. s. w. Unter Zunahme dieser Erscheinungen erfolgte an demselben Tage noch der Exitus lethalis.

Die klinische Diagnose lautete:

Tumor des Mediastinum, bezw. der Brustwirbelsäule. Beiderseits Pleuraexsudat. Infiltration beider unterer Lungenlappen. Nephritis chronica interstitialis, abgelaufene Nephrolithiasis. Schwäche der unteren Extremitäten, Sehnenreflexe herabgesetzt, Sensibilitätsstörungen.

Die Section, die von Herrn Dr. Nehrkorn ausgeführt wurde, hatte folgendes Ergebniss:

Die Leiche zeigt geringe Starre, weisse Hautdecken, dickes Fettpolster, normale Musculatur. Es ist eine geringe rechtsseitige Skoliose der Brustwirbelsäule zu bemerken. Das Zwerchfell steht rechts an der 4. Rippe, links im 4. Intercostalraum. Die Lungen sind nicht verwachsen, weit re-

trahirt. Auf dem unteren Theil der rechten Pleura pulmonalis prominiren einige weissliche, stecknadelkopf- bis kleinerbsengrosse Geschwülstchen. Die Lungen sind lufthaltig, emphysematös, mässig blutreich. Bronchien, Trachea und Larynx zeigen etwas geröthete Schleimhaut und enthalten grössere Mengen von Schleim.

Der Herzbeutel ist frei. Das Myocard des etwas vergrösserten Herzens ist ein wenig bräunlich gefärbt. An der Basis der Valvula mitralis und eben so an den Valvulae aorticae bemerkt man einige weissliche, harte Verdickungen. Im Anfangstheile der Aorta, in den Coronararterien, wie in der Arteria iliaca sin. bestehen starke Verkalkungen.

Die Milz ist ein wenig vergrössert, Kapsel prall gespannt, nicht verdickt, Pulpa sehr derb, blutreich, Malpighi'sche Körperchen deutlich.

Die Nieren sind von mittlerer Grösse, eingehüllt in eine mächtige Capsula adiposa. Die fibröse Kapsel ist leicht abziehbar. Auf der Oberfläche, wie auf dem Querschnitte bieten beide Nieren das exquisite Bild der buntgefleckten Niere: röthlich-braune Flecke von verschiedener Grösse sind in den weisslichen Grund eingestreut. Die Rinde ist ein wenig verschmälert und etwas getrübt. Im rechten Nierenbecken finden sich kirschkerngrosse Steine und Gries.

Die stellenweise sehr blutreiche Leber ist sehr gross, äusserst fetthaltig durch Fettinfiltration und Fettdegeneration, die acinöse Zeichnung zeigt sich vielfach verwischt. Im Lob. Spigelii an der Unterfläche prominirt ein derber, etwas höckeriger, weisslicher, metastatischer Geschwulstknoten. In der übrigen Leber zeigen sich nur sehr vereinzelt bis erbsengrosse Metastasen, während der Tumor im Lob. Spigelii Wallnussgrösse erreicht. Die Gallenblase ist erweitert und enthält ausser wenig flüssiger Galle zwei fast taubeneigrosse Pigmentsteine und Gallengries. Die grossen Gallengänge sind frei.

Das Pankreas erweist sich meist ziemlich weich, von verwaschener Zeichnung, das Gewebe ist theilweise starker Fettnekrose verfallen. Viele mesenteriale Lymphdrüsen sind zu harten, knolligen Geschwülsten verdickt. Die Magen- und Darmschleimhaut zeigt Hämorrhagien.

Der Uterus ist stark durch zwei apfelgrosse und mehrere kleinere derbe, intramurale Myome vergrössert. Die Ovarien sind von mittlerer Grösse, weisslicher Farbe und fester Consistenz. Oberhalb des linken Ovarium sitzt gestielt ein über erbsengrosses Nebenovarium. Die Harnblase enthält Gries, ihre Wandung zeigt keine pathologische Veränderung.

Ebenso sind Gehirn und Meningen normal. Das Rückenmark ist an einer Stelle leicht abgeflacht, Degenerationen lassen sich auf Querschnitten makroskopisch frisch nicht sicher erkennen. Die Abplattungen entsprechen etwa der Höhe des 4. und des 11. Brustwirbels und sind durch Geschwulstmassen hervorgerufen, die vom Knochen ausgehen und sich glatt in den Wirbelkanal vorwölben. Die Wirbeldorne des 10. bis 12. Brustwirbels sind leicht beweglich; von der Halswirbelsäule bis zum oberen Theile der Lendenwirbelsäule herab ist der Knochen vielfach erweicht, etwa von der Con-

sistenz von Seife und leicht durchschneidbar. Im Innern der Wirbel, besonders der Wirbelkörper, ist die Knochensubstanz rareficirt und verdrängt, sie wird durch weissliche Tumormassen ersetzt, die in runden Heerden verschiedener Grösse angeordnet sind. An der Vorderfläche der Wirbelsäule finden sich mehrere, über kirschkerngrosse Ecchondrosen.

Die makroskopisch-anatomische Diagnose lautete:

Emphysem beider Lungen. Atherom der Aorta und Coronararterien. Stauung der Milz. Fettdegeneration und -infiltration der Leber. Cholelithiasis. Nephritis parenchymatosa dextra et sinistra. Nephrolithiasis dextra. Intramurale Myome des Uterus. Ostitis sarcomatosa der Wirbelsäule. Metastasen in Leber, mesenterialen Lymphdrüsen und in der 4. Rippe. Ecchondrosen an der Vorderfläche der Wirbelsäule.

Die Diagnose auf Ostitis sarcomatosa wurde deswegen gestellt, weil die Tumormassen am Knochen wegen ihrer Grösse und Ausbreitung als primäre Tumoren imponirten; da dieselben wegen der Zerstörung des Knochens äusserst malign erschienen, ein primäres Carcinom des Knochens aber von den hervorragendsten Pathologen geläugnet wird, wurde Sarcom angenommen.

Um nun die makroskopische Diagnose zu sichern, wurden sofort verschiedene Stücke von Uterus, Leber u. s. w. durch Herrn Dr. Schwalbe in 4procentige Formollösung eingelegt, daselbst 24 Stunden lang gehärtet und mit dem Gefriermikrotom dann am folgenden Tage geschnitten. Die gefärbten Schnitte boten nun auf den ersten Blick sofort Bilder, wie man sie allerdings nicht erwartet hatte. Die Metastasen erwiesen sich durchweg als alveoläres Carcinom. Im Uterus ergaben sich auch sofort ganz auffallende Befunde, die einstweilen noch nicht sicher zu deuten waren. Es wurde mir deshalb dieser Fall zur Bearbeitung übergeben.

Der mir vorliegende Uterus ist stark vergrössert. Die Vergrösserung scheint sich sowohl diffus auf den Fundus, namentlich der rechten Seite zu erstrecken, als auch durch Myome bedingt zu sein, die über das Niveau der Uterusoberfläche theilweise sich erheben. Rechts am Fundus findet sich eine Vorwölbung der Serosa desselben, über welche die makroskopisch normal erscheinende Tube hinwegläuft, um sich dann dorsal und oben am Fundusscheitel mit der Vorwölbung zu verlieren. Geben wir auf der Vorderfläche des Uterus etwas nach seiner linken Seite, so stossen wir sofort auf eine

zweite, etwas kleinere Vorwölbung, über welche die linke Tube hinwegzieht. um sich ebenfalls, wie die rechte, aber auf der Ventralseite des Uterusfundus, mit dieser Vorwölbung zu verlieren. Von der zuerst beschriebenen Vorbuchtung nach der rechten (also entgegengesetzten Seite, wie die obige kleinere Vorwölbung) hin treffen wir auf einen viel deutlicher prominirenden, mehr intraligamentösen Tumor, der aber auch mit der Uterusmusculatur zusammenhängt, bezw. aus ihr hervorgegangen ist, und direct vor sich, also ventralwärts, die rechte Tube hat. Auf der Dorsalseite des Uterusfundus bemerkt man ausserdem mehr nach der rechten Seite zu direct an einander grenzend zwei seichtere Emporhebungen.

Schneiden wir nun den Uterus auf der Ventralseite vom äusseren Muttermunde bis in den Fundus durch, so bemerken wir sofort, dass die obigen Vorbuchtungen durch von der Nachbarschaft deutlich abgrenzbare Myome hervorgerufen sind. Die Uterushöhle ist sehr klein, durch die nach innen sich auch etwas vorbuchtenden Tumoren eng und kaum 4 cm lang. An der Schleimhaut, der Portio wie der Cervix, ist makroskopisch nichts Pathologisches zu finden.

Schneiden wir zuerst den grössten Tumor durch, dem die zuerst beschriebene Vorwölbung entspricht, so haben wir ein typisches Myom von der bekannten streifig-faserigen Struktur, weisser Farbe und derber Consistenz vor uns. Dieses Myom ist 5 cm lang, 4 cm breit, leicht ausschälbar und überall von dem normal rothen Muskelgewebe der Uteruswand deutlich abgrenzbar. Nach der Serosa zu haben wir um dieses Myom eine dünnere Lage von Uterusmusculatur, als nach der Mucosa zu, welch' letztere durch das Myom nach der Uterushöhle zu vorgebuchtet wird. Auch allen übrigen Vorwölbungen der Serosa entsprechen intraparietale, derbe, harte, deutlich verkalkte Myome. Dieselben sind etwas kleiner, als das zuerst beschriebene Myom; so misst das rechts, mehr intraligamentös sitzende, aber auch noch intraparietale Myom im Durchmesser 3,3 cm, das ungefähr am linken Tubenwinkel sitzende 2 cm im Durchmesser. Ausserdem finden sich in der Uteruswandung noch mehrere Myome, deren genaue Beschreibung mich hier zu weit führen würde. Sie erwiesen sich sämmtlich bei der mikroskopischen Untersuchung, was ich hier gleich vorausschicken möchte, als einfach gebaute und verkalkte Myome ohne jegliche Besonderheit.

Zwischen dem am weitesten nach rechts sitzenden und dem grössten, oben genau beschriebenen Myom stiess ich nun 3—4 mm von der Serosa entfernt auf einen Tumor, den, nach dem Aussehen zu urtheilen, man ebenfalls für ein Myom ausprechen konnte. Derselbe hatte die Grösse einer Nuss, war von mehr grauer, schimmernder Farbe, wie die anderen Myome, und liess sich nicht, wie diese, von dem umliegenden Gewebe so deutlich abgrenzen. Es fiel ausserdem sofort eine viel weichere Consistenz, wie sie die anderen Tumoren hatten, auf, wenn der Tumor auch absolut nicht weicher, als das normale Uterusgewebe genannt werden kann. Bei genauerer Betrachtung sah man dann, wie diese graue Masse sich in einen Stiel von Bleistiftdicke fortsetzte, alsdann in einiger Entfernung von dem nussgrossen

Tumor wieder eine Anschwellung bildete, die sich noch weniger von der Umgebung abgrenzen liess und unregelmässiger war, wie die erstere. Dieser unregelmässige Tumor erreichte ungefähr die Grösse des ersteren und schien sich direct bis auf die Umgebung eines intraparietalen Myoms zu erstrecken; auf letzteres griff er aber, wie auch die mikroskopische Untersuchung bestätigte, nicht über. Von letzterer Anschwellung erstreckte sich wieder ein Fortsatz, nach hinten und unten gerichtet, der sich in zwei schmälere gabelte. Zwischen der zweitbeschriebenen Anschwellung und der Mucosa lag eine 11—12 mm breite Schicht offenbar hypertrophischer Uterusmusculatur. Letztere Entfernung stellt zu gleicher Zeit den geringsten Abstand des Tumors von der Mucosa dar. Makroskopisch fiel dann noch ein platter Spalt auf, der sich ungefähr immer in der Mitte der Ausbreitung des Tumors hielt, aber auch eben so gut ein Artefact des in Alkohol liegenden Uterus sein konnte. Ueberall am Rande dieser grauen Masse war die Grenze gegen das rothe hypertrophische Uterusgewebe verwaschen; Cysten, oder erweichte Massen fanden sich in dem Tumor nicht. Wenn ich nun noch hinzufüge, dass die Serosa über dem Tumor keine Veränderung zeigte, nicht prominirte und ebenso, wie die benachbarte Serosa, glänzte, so glaube ich damit die Beschreibung des makroskopischen Aussehens erschöpft zu haben.

Was die Tuben anlangt, so kam ich mit der Sonde wohl durch die linke Tube, bei der rechten glückte es mir nicht. Dem übrigen obigen Sectionsbefund habe ich nichts mehr hinzuzufügen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die betreffenden Theile in Alkohol gehärtet, Stücke des Knochens von der Wirbelsäule, wie von den Rippen, vorher in Salpetersäure und Trichloressigsäure entkalkt, in Celloidin eingebettet, mit Alauncarmin, Hämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt. Es zeigte sich dabei, dass die Myome des Uterus sich wegen der Verkalkung nicht schneiden liessen, weswegen dieselben, wie die Knochen, entkalkt werden mussten. —

Ich will nun zuerst mit dem mikroskopischen Befunde bei den einfachen Myomen anfangen, indem ich dieselben der Einfachheit halber, weil sie ja doch dieselben Bilder bieten, zusammenfassend beschreibe. In solchen gewöhnlichen Myomen sehen wir zuerst glatte Muskelzellen, die sich dadurch charakterisiren, dass sie einen äussert schmalen und langen stäbchenförmigen Kern haben. Das Protoplasma dieser Muskelzellen ist etwas verwaschen gefärbt, aber doch noch von der Umgebung deutlich abzugrenzen. Die Muskelzellen selbst sind lang, spindelförmig und spitz, in regelmässigen Bündeln angeordnet. Aber auch runde Kerne sieht man, welche Bilder dadurch entstehen, dass der stäbchenförmige Kern in der Querrichtung getroffen ist. Wir haben also eine Durchkreuzung und Durchquerung dieser einzelnen Muskelbündel. Zwischen denselben und zwischen den einzelnen Muskelfasern verläuft das Bindegewebe, das sehr arm an Zellen ist. Die Unterscheidung zwischen glatten Muskelfasern und Bindegewebe ist oft unmöglich. Die Bindegewebsbeimischung ist in der Umgebung der wenigen

Gefässe reichlicher, als im Gewebe. Die Myome grenzen sich sehr leicht von dem umgebenden Uterusgewebe ab, indem letzteres viel kernreicher ist, ausserdem eine viel regelmässigere, meist concentrische Anordnung um das Myom zeigt. Etwaige epitheliale Gebilde konnten in diesen Myomen nicht nachgewiesen werden, obwohl sich ja nicht bestreiten lässt, dass eventuell doch welche darin sind oder wenigstens waren. Aber so viel kann ich schon sagen, dass es mir im höchsten Grade unwahrscheinlich ist, dass sich auch bei der genauesten Untersuchung etwas derartiges vorgefunden hätte.

Betrachten wir nun denjenigen Tumor, der sich makroskopisch von der Umgebung nicht so deutlich abgrenzt und dessen makroskopisches Verhalten wir oben beschrieben haben, unter dem Mikroskope, so haben wir ganz eigenartige Befunde. Was am meisten imponirt, das sind die epithelialen Schläuche, die in der Regel mit sehr hohen, an manchen Stellen einschichtigen Cylinderzellen ausgekleidet sind. Das Lumen dieser kleinen Schläuche ist meist sehr eng, manchmal auch gar nicht nachzuweisen. Die Epithelzellen selbst sind sehr hoch, hie und da sehr schmal und zart, gut färbbar und radiär im Schlauche gestellt. Der Kern springt deutlich als ein rundes, grosses, bläschenförmiges Gebilde ungefähr in der Mitte der Zelle gut gefärbt hervor. Wimpern an den Zellen nach dem Lumen hin konnten nicht gefunden werden. Wie das hohe cylindrische Epithel in diesen kleinen, einschichtigen Schläuchen die Regel bildet, so sehen wir aber doch auch solche Schläuche mit mehr flachem Epithel und etwas grösserem Lumen in der Mitte.

Aufgefallen ist mir, dass in kleinen, wie grösseren Schläuchen, die auf dem Querschnitt getroffen waren, manchmal auf der einen Seite sich hohes cylindrisches, auf der anderen Seite dagegen ganz flaches, endothelähnliches Epithel vorfand. Da ich diesen Befund an verschiedenen Stellen hatte, kann ich nicht annehmen, dass etwa jenes Epithel beim Schneiden u. s. w. herausgefallen ist. Oder sollten wir es einfach mit einem Schiefschnitt zu thun haben? In dem Lumen dieser Schläuche war sehr oft gar kein Inhalt, manchmal war dasselbe mit Detritus, Blut, Lymphgerinnsel, Colloid (van Gieson'sche Färbung), desquamirten Epithelien oder Zellen von nicht mehr zu erkennender Abkunft, sehr selten von Pigment ausgefüllt.

Wenn der Epithelschlauch etwas grösser wird, so flacht sich auch das Epithel in der Regel ein wenig ab, ohne aber je seinen cylindrischen Charakter zu verlieren.

Solche eben beschriebene Epithelschläuche finden sich nur in wenigen Fällen. Alle möglichen Veränderungen können wir an ihnen constatiren. So haben wir Schläuche, in denen das Epithel zweischichtig wird, die dem immer noch vorhandenen Lumen der Schläuche zugekehrte Epithelzellenlage aber flacher geworden ist und sich dem cubischen Typus nähert. Wir können öfters direct an grösseren Schläuchen den einschichtigen Typus in den zwei- und mehrschichtigen übergehen sehen, indem solche Epithelzellen

gegen das Lumen zu gepresst werden, hier alsdann wie ein Buckel vorspringen; den Buckel können wir immer grösser werden sehen, bis er allmählich den ganzen Hohlraum ausfüllt. Auch ist es möglich, dass derartige Bilder durch einfachen Schiefschnitt entstehen. In manchen, namentlich grösseren Alveolen, sehen wir ganze Reihen von hohen cylindrischen Zellen. Diese Reihen sind in einigen Alveolen gerade, in anderen erscheinen sie gewunden und machen den Eindruck, als ob sie sich wie ein Band in dem Lumen der Alveolen herumschlängeln, so dass man auf einem Schnitte manchmal nur Theile dieses Bandes zu Gesichte bekommt. Nach reiflicher Erwägung neige ich mich jedoch der Ansicht zu, dass diese Bilder künstlich entstanden sind. In wieder anderen Alveolen treten zwischen diesen Streifen cylindrischen Epithels mehr cubische, polymorphe Zellen ohne jegliche zu erkennende Anordnung auf, dazwischen liegen dann noch Reihen von Cylinderzellen. Die Zellen in der Alveole scheinen, mit Ausnahme der Cylinderzellen, sehr wenig inneren Zusammenhang zu haben; es sieht aus, als ob sie in die Alveolen hineingeworfen wären.

Ferner haben wir Alveolen, die am Rande nur noch einen Mantel von Cylinderzellen haben; das Innere dieses Mantels ist von grossen, cubischen, typisch epithelialen Zellen ausgefüllt, die unter sich einen engen Zusammenhang aufweisen. Und zum Schlusse sehen wir Alveolen, in denen wir auch an der Peripherie fast gar keine cylindrischen Zellen nachweisen können: wir haben bloss cubische, grosse, polyedrische Epithelzellen, mit einem Worte, das typische Bild eines ausgesprochenen Epithelzapfens. Solche Epithelzapfen haben vielerlei Gestalten. Sie können rund, länglich, oval, mit Vorsprüngen versehen, ganz unregelmässig u. s. w. sein. Im Grossen und Ganzen zeigen sie aber das typische Bild des grossalveolären Carcinoms.

An einer Anzahl von Stellen haben sich die Epithelien von ihrer Unterlage abgehoben, so dass hierdurch leuchtend helle Retractionslücken entstehen.

Sehen wir uns nun das zwischen jenen epithelialen Gebilden liegende Gewebe an, so fällt uns auf den ersten Blick der colossale Kernreichthum desselben auf. In unmittelbarer Nähe der epithelialen Gänge haben wir mehr rundliche Zellen, die eine gewisse Aehnlichkeit mit Lymphoidzellen haben, sich aber sofort durch ihre Grösse und ferner dadurch, dass sie keine bestimmte Anordnung um die Gefässe zeigen, unterscheiden. Gehen wir etwas weiter von einer solchen Stelle peripheriewärts, so liegen hier mehr spindelförmige, nicht mehr so breite Zellen. Ja, wir sehen an sehr vielen Stellen direct, wie die obigen grossen, mehr runden Zellen in diese spindelförmigen, die wohl nichts Anderes als Muskelzellen sind, übergehen. Die Kerne des in directer Nachbarschaft der epithelialen Gebilde befindlichen Gewebes sind gross, oval, und tingiren sich mit Farbe weit mehr, als das benachbarte Gewebe. Es wurden selbst bei genauester Durchmusterung keine mitotischen Kernfiguren an denselben gefunden. Das Protoplasma dieser Zellen erschien nicht so gut gefärbt, wie das der Epithelzellen.

Dieses Zwischengewebe, wie ich es nennen will, ist, was seine An-

ordnung betrifft, wohl in gewissen Zügen und Bündeln überall angeordnet, zeigt aber an manchen Stellen ein wirres Durcheinander. Im Allgemeinen lässt sich eine gewisse concentrische Anordnung um die Epithelgebilde in nächster Nähe nicht bestreiten; von hier aus scheinen aber Bündel sich abzuzweigen und in der Nachbarschaft sich unregelmässig zu verlieren. An manchen, wenn auch wenigen Stellen sah ich dieses Zwischengewebe sehr schwach entwickelt, es waren daselbst lange Zellen mit stäbchenförmigem Kern maschenförmig angeordnet, dazwischen in den Maschen lagen Cylinderepithelschläuche, sowie solide Epithelschläuche und Lymphgefässe quer und längs getroffen.

Was nun die Anordnung der Epithelschläuche im Allgemeinen anbetrifft, so bin ich zu einem definitiven Schluss auf Grund meiner Präparate nicht gekommen. Nur so viel kann ich sagen, dass es mir öfters auffiel, kleine solide Epithelstränge, und zwar solche mit einem Lumen, hübsch neben einander in einem Längsschnitt, wie in derselben Anordnung in einem Querschnitt gefunden zu haben. Ich glaube daraus wohl den berechtigten Schluss ziehen zu können, dass diese genannten Epithelschläuche in einer gewissen Richtung und in einer Ebene verliefen. Im Uebrigen bot sowohl der Verlauf des Zwischengewebes, wie der der Epithelstränge, ein wirres Durcheinander. Es wechselten Bilder, in denen ich erstaunt war, nur so wenig Epithelschläuche zu sehen, dass das Epithel ganz in den Hintergrund trat, neben solchen, in denen das Zwischengewebe keine grössere Ausdehnung hatte, wie man es allgemein bei einem Carcinom gewohnt ist. Jedoch war an den meisten Stellen das Zwischengewebe so gewuchert, dass es auf den ersten Blick an Grösse und Masse mehr imponirte, als die alveolär angeordneten epithelialen Bestandtheile.

In diesem reichlichen Zwischengewebe liegt nun eine grosse Menge von Blut- und Lymphgefässen. Das Endothel der ersteren ist gequollen, die Wand derselben im Ganzen verdickt, sie liegen in dem veränderten zellreichen Zwischengewebe selbst, namentlich an solchen Stellen, an denen dasselbe in das normal erscheinende Muskelgewebe übergeht. Die Zahl ist manchen Stellen so gross, dass man den Tumor hier mit Recht „angiomatös“ nennen kann. Die Lymphgefässe sind im Allgemeinen ektatisch, an Zahl ebenfalls vermehrt, zeigen aber im Uebrigen keine pathologischen Erscheinungen. Man findet öfters in ihrem Lumen Lymphthromben. Detritus, amorphe Massen und wenig zellige Bestandtheile. Pigmentkörnchen konnte ich in dem Tumor nur sehr wenige nachweisen.

In Bezug auf den makroskopisch platten Hohlraum bin ich mikroskopisch zu einem definitiven Schluss nicht gekommen. An manchen Stellen sah derselbe wie ein Artefact aus, an anderen, namentlich an solchen, an denen er sehr eng war, sah ich deutlich sogar ziemlich hohes Endothel, sowie eine gut sichtbare, concentrische Anordnung der Wandung. Im Lumen dieses Raumes selbst konnte ich grösstentheils gar nichts nachweisen; an manchen Stellen fand ich Blut, Lymphgerinnsel, Detritus, desquamirte Zellen, ja selbst deutlich Colloid (van Gieson'sche Färbung), so dass ich es doch

ablehnen muss, denselben als einfachen Artefact zu erklären, da ich auch niemals zerrissene Muskelfasern in's Lumen vorspringen sah. Noch ein zweiter solcher Spalt, der ungefähr parallel dem ersten verlief, fand sich vor, der mikroskopisch sich in nichts von dem ersteren unterschied. Eigentliche Cysten konnten in diesem Tumor nicht nachgewiesen werden.

Was nun die Grenze dieses beschriebenen Tumors anbelangt, so kann dieselbe nicht so scharf gezogen werden; das zellenreiche Gewebe geht ganz allmählich in das normale über. Sieht man sich dagegen makroskopisch ein solch' gefärbtes Präparat an, so meint man, die Grenze viel bestimmter angeben zu können, weil die zahlreichen, intensiv gefärbten Kerne des Zwischengewebes das ganze Gewebe viel mehr hervortreten lassen, als es mikroskopisch der Fall ist. Ob nun die Stellen in der Nähe der Serosa oder die mehr nach der Mucosa hin gelegenen mehr verwirrt oder mit einem Worte mehr carcinomatös waren, konnte ich objectiv nicht unterscheiden.

Glaube ich so der Beschreibung dieses sonderbaren Tumors nichts mehr hinzufügen zu können, so will ich diesem gleich noch einen anderen anreihen. In der linken Tubenecke fand sich 6 mm unter der Serosa ein schon mit blossem Auge sichtbares, länglich ovales, an die Gestalt einer Niere erinnerndes Myömchen, dessen Breite ungefähr die eines Stecknadelkopfes etwas überschritt; es hob sich makroskopisch ganz gut von der Umgebung ab. Man erblickte in demselben ungefähr in der Mitte einen länglichen, zusammengedrückten und abgeplatteten Hohlraum.

Mikroskopisch erwies sich nun dieser Hohlraum als eine Cyste, die mit hübschem, einschichtigem Cylinderepithel ausgekleidet war. Das Lumen dieser Cyste war leer, die Umgebung derselben erwies sich mit denselben Elementen besetzt, wie es in dem anderen Tumor der Fall gewesen war, nur glaubte ich, im Verlaufe der Fasern dieses umliegenden Gewebes eine grössere Regelmässigkeit zu erkennen, so dass ich mikroskopich dieses Myom viel besser gegen die Umgebung abgrenzen konnte, obwohl sich ja nicht leugnen lässt, dass auch einzelne Züge von Fasern direct in das umliegende Muskelgewebe verliefen. Ich konnte die Cyste dieses Adenomyoms durch 9 Schnitte zu 25 m' in der Breite verfolgen, aber absolut keine Verbindung dieser Cyste mit den epithelialen Gebilden des Uterusfundus der anderen Seite constatiren. Das Epithel der Cyste war flimmerlos.

Um nun zu sehen, ob diese Epithelien mit der Mucosa zusammenhingen, machte ich zuerst Schnitte, die senkrecht zur Schleimhautoberfläche verliefen. Ich fand daselbst an vielen Stellen der Mucosa-Oberfläche das Cylinderepithel äusserst platt, an anderen konnte ich dasselbe, vielleicht hauptsächlich wegen postmortaler Veränderungen, gar nicht nachweisen. Die Oberfläche bedeckte daselbst eine sich gut färbende Schleimlage. Das Epithel der Drüsen war sehr flach, zeigte aber sonst keine Veränderungen. Das Lumen war öfters mit Schleim gefüllt, oft aber auch vollkommen inhaltslos. Die Drüsenschicht war sehr schmal, eine Einsenkung von Drüsen konnte nicht gesehen werden, im Allgemeinen schien die Mucosa atrophisch zu sein.

War es also schon auf diese Weise unwahrscheinlich, dass die obigen epithelialen Gebilde mit der Mucosa in Verbindung ständen, so überzeugte ich mich doch sehr bald, dass, wenn ich bloss Schnitte senkrecht zur Mucosa-Oberfläche machen und an der Mucosa nichts Pathologisches finden würde, mir immer der Einwurf gemacht werden konnte, dass ich etwas übersehen hätte. Ich schnitt daher die ganze Schleimhaut in kleine Stückchen, bettete dieselben theilweise in Celloidin ein, theilweise machte ich Schnitte mit dem Gefriermikrotom. Alle diese Schnitte wurden parallel der Mucosa-Oberfläche gelegt, aber ich konnte mich an keiner Stelle überzeugen, auch nur eine Spur von Drüseneinsenkung, noch von sonstwie verändertem Uterusgewebe gesehen zu haben.

Auch in der Cervix habe ich mikroskopisch eingehend nachgeforscht, ob nicht doch vielleicht hier das Carcinom seinen Ursprung habe. Ich fand daselbst schön ausgebildete Cylinderepithelien fast ohne Ausnahme, soweit ich untersuchte. Die Cylinderepithelien waren den oben im Tumor beschriebenen ähnlich, jedoch lange nicht so hoch und gross. Die Drüsen hielten sich vollkommen im Bereich des Normalen und hatten einschichtiges Cylinderepithel. Vielleicht wäre ein Ovulum Nabothi, das ich in der Cervix-Substanz hinten und rechts fand, noch zu nennen, welches ebenfalls mit noch etwas platterem, einschichtigem Cylinderepithel ausgekleidet war.

Die Vagina erwies sich mikroskopisch normal.

Was die Tuben anlangt, so war an der linken nichts Abnormes zu constatiren; die rechte zeigte ein sehr kleines, spaltförmiges, verzweigtes Lumen. Die Cylinderzellen der rechten Tubenmucosa waren in Desquamation begriffen, stellenweise sehr zerfallen, aber noch deutlich nachzuweisen; die circuläre Muskelschicht war daselbst sehr gut ausgebildet.

Die Ovarien fand ich in vollkommen bindegewebiger Entartung begriffen, mit stellenweise schon ausgebreiteter schleimig-hyaliner Degeneration. Keine Spur von Follikeln war zu entdecken, dagegen sehr viele reichliche Gefässe mit bindegewebig stark verdickten Wänden und sehr engem Lumen.

Das gestielt ansitzende Parovarium war stark verkalkt. Es zeigte sich durchsetzt von grösseren und kleineren Cysten, die theilweise mit schönem Cylinderepithel ausgekleidet waren. Im Innern solcher Cysten fanden sich manchmal grosse kuglige, pigmentirte Gebilde mit einem kleinen runden, selten etwas grösseren Kern, ferner öfters Detritus und amorphe Massen.

Sehr eigenthümliche und äusserst interessante Thatsachen zeigten uns die Tumoren am Knochen und die erweichten Knochenmassen daselbst unter dem Mikroskope. Stellen wir bei schwacher Vergrösserung eine Stelle ein, so haben wir daselbst eine Struktur, die sehr an das Bild eines Adenoms erinnert und dem Uterustumor bis auf vielleicht etwas weniger gewucherte Zwischensubstanz vollständig gleicht. Bei stärkerer Vergrösserung sehen wir daselbst wieder die bekannten Schläuche mit dem hohen cylindrischen Epithel, dem freien Lumen und dem sehr gefässreichen, wenn auch kernärmeren Zwischengewebe, welch letzteres sich hier als zweifelloses Bindegewebe darstellt und an den meisten Stellen bei weitem

nicht so prävalirt, wie wir es von dem Uterustumor her gewohnt sind. Dieses Bindegewebe theilt das ganze Präparat ziemlich gleichmässig an solchen Stellen in grosse, an anderen Stellen in kleinere runde, wie ovale bis zu ganz kleinen und unregelmässig gestalteten Alveolen. Wir haben also hier die merkwürdige und interessante Erscheinung, dass wir alle Uebergänge von den grössten bis zu den kleinsten Alveolen nachweisen können.

Ist das Präparat schon allein in dieser Beziehung sehr instructiv, so wird es dasselbe noch in grösserem Maasse, wenn wir uns die Epithelzellen und deren Verhalten etwas näher ansehen. Da haben wir einen Epithelschlauch vor uns mit den hohen, cylindrischen Epithelzellen, dem grossen, ovalen, bläschenförmigen, sehr gut gefärbten Kern in denselben und dem kleinen Lumen. Dort sehen wir eine etwas grössere Alveole mit demselben cylindrischen Wandepithel und etwas grösserem Lumen; an einer anderen Stelle können wir nachweisen, wie in einem solchen Alveolus das einschichtige Epithel mehrschichtig wird, und die inneren Schichten polymorphe oder cubische Gestalt annehmen, während wir im Innern des Alveolus noch ein Lumen oder auch keines mehr finden können, kurzum, wir haben wieder alle Uebergänge von einem ganz harmlos erscheinenden Zellschlauch zu dem typischen und mit Recht so gefürchteten soliden Carcinomzapfen. Denken wir uns nun noch dieses Gerüstwerk abgegrenzt, oder in dasselbe ein von vielen Seiten angefressenes und in Untergang begriffenes Knochengewebe eingeschoben, so können wir uns ein Bild wohl von diesem eigenartigen Befunde machen.

Die Geschwülstchen der Pleura zeigen im Allgemeinen den Habitus des kleinalveolären Carcinoms mit cubischen, polymorphen, selten cylindrischen Zellen. Dennoch sehen wir auch hier, wenn auch nicht gerade häufig, grössere Alveolen, adenomatöse Stellen konnten in diesen kleinen Tumoren kaum entdeckt werden. Die Pleura war über diesen Stellen zerstört. Das an manchen Stellen spärliche, an anderen wieder an Grösse mehr hervortretende Zwischenbindegewebe fand sich im Zustande schleimig-hyaliner Degeneration.

An den Lymphdrüsen war das Bild kaum anders, nur fehlten hier die grösseren Alveolen wie die adenomatösen Stellen vollständig, auch trat das Zwischenbindegewebe an Menge noch mehr zurück.

Was nun die Tumoren in der Leber anbelangen, so lassen sich deren mikroskopischen Bilder auch ganz schön aus den obigen entwickeln, nur tritt hier der Zerfall und die Degeneration noch viel mehr hervor. Die polymorphen Epithelzellen haben selbst eine verwaschene Zeichnung, sind in kleinen Alveolen und schmalen Strängen angeordnet, das Zwischengewebe ist in hohem Maasse hyalin-schleimig degenerirt, der ganze Heerd selbst gegen die Nachbarschaft durch eine Zone starker Rundzelleninfiltration abgegrenzt. Das übrige Lebergewebe ist äusserst atrophisch durch Fettinfiltration, wie Fettdegeneration. Das interlobuläre Bindegewebe ist etwas gewuchert und kernreich.

Die Nieren bieten das typische Bild der parenchymatösen Nephritis mit Stauungserscheinungen. Weiter lässt sich an ihnen mikroskopisch nichts Pathologisches nachweisen.

Das Pankreas zeigt im Allgemeinen eine sehr verwaschene Struktur, das Gewebe ist schlecht färbbar, und in den Zellen ist öfters gelbes Pigment abgelagert. Die Grenzen der Zellen sind undeutlich, die Zellen selbst atrophisch und degenerirt, hie und da springen manche Kerne durch ihre intensive Färbung besonders hervor.

Auf Grund vorstehenden Befundes stelle ich folgende Diagnose:

Intramurale verkalkte Myome des Uteruskörpers. Linksseitiges Cystoadenom desselben, rechtsseitiges Adenomyom, Uebergang in Carcinom mit Metastasen in Knochen, Pleura, Lymphdrüsen und Leber. Fettdegeneration und Fettinfiltration der Leber. Parenchymatöse Nephritis mit Stauung, hochgradige Atrophie des Pankreas.

Fragen wir uns nun zunächst, woher diese epithelialen Gebilde abstammen, und sehen wir uns zu diesem Zwecke in der Literatur um, so ist die Zahl der Fälle, in denen Epithel und Drüsenschläuche in Tumoren des Uteruskörpers gefunden wurden, seit der jüngsten Publication v. Recklingshausen's äusserst angestiegen, so dass ich es mir hier versagen muss, auf jeden einzelnen Fall genauer einzugehen. Die Mittheilungen von Diesterweg, C. Schröder, Babes und Hauser betreffen kleine, bis hühnereigrosse, fibröse Geschwülste mit spärlichen kleinen Cysteneinlagerungen und Drüsenschläuchen. Schottländer sah die Cysten wesentlich in einem kleinen traubenbeerförmigen Apendix einer mannskopfgrossen Geschwulst. Bei den 2 Fällen von Breus handelte es sich um Cysten, von denen die eine 7 Liter Flüssigkeit enthielt, mehr intraligamentär war, während im anderen Falle der Tumor wesentlich aus Cystenräumen bestand. Camnitzer konnte in multiplen an der Uterusoberfläche entwickelten und beetartig confluirten Myomen Cystchen und Drüsenschläuche nachweisen. v. Recklinghausen veröffentlichte nicht weniger als 33 Fälle, bei denen er epitheliale Gebilde in Myomen nachweisen konnte. Von diesen 33 Fällen war einer complicirt mit Epitheloidtuberkel, einer mit Epitheloidtuberkel und Uebergang in Carcinom, 3 Tumoren waren teleangiektatisch zu nennen, und weitere 2 Fälle waren carcino-

matös degenerirt. Von diesen 3 Fällen von Adenomyomen und carcinomatöser Degeneration ging aber, wie wir noch später sehen werden, die krebsige Entartung von der Mucosa aus. Ausserdem zieht v. Recklinghausen eine scharfe Grenze zwischen den gewöhnlichen Myomen, die Kugelform besitzen und scharf abgrenzbar sind, und den Adenomyomen, die alle möglichen Formen annehmen können und deren Grenze verwaschen ist; in den ersteren hält er den Einschluss epithelialer Elemente für sehr fraglich.

Was nun die Auffassung der Herkunft dieser epithelialen Gebilde in den Myomen anbelangt, so gehen die Ansichten der Autoren etwas auseinander. Babes nimmt an, dass in Folge einer Entwickelungsstörung im embryonalen Leben, also im Sinne der Cohnheim'schen Theorie, sich Theile der Drüsenanlagen abgeschnürt hätten. Camnitzer, Diesterweg und Hauser kommen zu demselben Resultat; letztere ziehen aus ihren Befunden noch sehr interessante Schlüsse auf die Entstehung der Myome überhaupt.

Im Gegensatz zu diesen Anschauungen embryonaler Verirrung des epithelialen Theils solcher Tumoren vertreten C. Schröder, Ruge die Theorie der postembryonalen Abschnürung. Ein Vordringen der uterinen Drüsen in die Uterussubstanz mit Abschnüren von Drüsentheilen könne sehr wohl auch im späteren Leben, unabhängig von einer früheren Anlage erfolgen. Die in das Myometrium eingedrungenen Drüsenendigungen seien ausser Verbindung mit der Mucosa gerathen und hier dann in ein entstehendes oder schon entstandenes Myom mit einbezogen worden. Schottländer hat sich zwar für keine bestimmte Theorie entschieden, neigt sich aber doch der Ansicht zu, dass solche epitheliale Elemente von der Uterusschleimhaut ausgegangen sein könnten, trotzdem in seinem Fall das Myom subserös gelagert sei.

Breus zog als Geschwulstmatrix für seine beiden Fälle ein neues Gebilde heran: nehmlich den Ausführungsgang des Wolff'schen Körpers, den sogenannten Gartner'schen Kanal. Wir sehen also, an Meinungen wie Theorien der Abkunft dieser epithelialen Gebilde fehlt es nicht.

Nun hat v. Recklinghausen an der Hand seiner 33 Fälle

die Sache definitiv entschieden. Indem er die Ansicht, dass es sich hier um eine Verirrung von Uterinalschleimhautkeimen handle, principiell verwirft, leitet er diese epithelialen Gebilde in den Adenomyomen, Adenocysten u. s. w., soweit sie nicht submucös liegen oder mit der Mucosa zusammenhängen, aus den in die Uterussubstanz versenkten Bruchstücken des Wolff'schen Körpers ab. Er konnte, was die Anordnung im Groben anbelangt, nachweisen, dass die „Adenomyome auffallend die Dorsalwand und an den Tubenwinkel die craniale Seite bevorzugen. Sie wachsen hier entweder von vereinzelten Keimcentren aus, oder sie treten in zahlreichen Heerdchen und mit vielen Keimcentren neben einander ganz zerstreut und ohne jegliche Abgrenzung gegen die übrige Substanz auf und binden sich nicht an bestimmte Schichten der Wand des Uterus.“ Er rechnet diese Geschwülste zu den organoiden (Virchow) und trennt davon scharf die histioiden gewöhnlichen und kugligen Myome.

Auf Grund seiner genialen Untersuchungen konnte er die einzelnen Drüsenschläuche während ihres Verlaufs verfolgen und vergleicht denselben mit dem der Nierenkanälchen, obwohl er sie nicht mit ihnen identificirt, namentlich deswegen nicht, weil sie kein so hohes Epithel und keine Tunica propria wie die Harnkanälchen u. s. w. haben. So unterscheidet er einen Endkolben, von diesem geht der Schlauch in das gewundene Secretionsrohr, dann in das schmälere, gerade und gestreckte Sammelrohr, welch' letzteres verschiedene Nachbarkanäle aufnehmen kann, um dann in die Ampulle auszumünden. Verbindungen der Ampullen unter einander, also einen eigentlichen Gartner'schen Kanal, konnte er nie sehen. Als Ergebniss seiner Untersuchung stellt er dann den Satz auf: „Die Anordnung und die Struktur der Drüsenschläuche stimmen mit dem Bauverhältniss der drüsigen Gestalten des Wolff'schen Organs Punkt für Punkt überein“.

Wenn ich nun auch in meinem Falle einen solchen Bau nicht constatiren konnte, was ja wohl leicht begreiflich ist, da es sich hier doch offenbar um eine maligne Degeneration handelt, so konnte ich doch an der Hand meiner Präparate manches entdecken, was an die Abkunft vom Wolff'schen Körper wenigstens erinnerte. Ich konnte, wenn auch an wenigen Stellen,

nachweisen, dass Querschnitte von Drüsen neben einander, an anderen Stellen Längsschnitte in einer Linie und einer Ebene verliefen. Ferner konnte ich, was v. Recklinghausen nicht gelungen ist, deutliche Zeichen secretorischer Thätigkeit an den Drüsen nachweisen. Ich fand nehmlich in dem Lumen der Schläuche, wenn auch selten, aber doch deutlich, Colloid, das sich nach van Gieson in den verschiedenen Präparaten sehr schön färbte. Ob nun das Colloid noch ein Ueberrest ist von der Zeit, in welcher ein einfaches Adenom bestand, oder aber, ob dieses Adenocarcinom die Eigenschaft hatte, zu secerniren (s. Schmidt, Ueber Secretionsvorgänge in Krebsen u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 148. Heft 1. S. 43), indem dann in diesem Falle die morphologischen Eigenschaften und die secretorischen Functionen der epithelialen versprengten Zellen auf die Carcinomzellen vererbt worden wären, will ich hier nicht entscheiden. Ferner spricht das makroskopische Verhalten auch für eine Absprengung von Theilen des Wolff'schen Körpers, indem der rechtsseitige Tumor wie das linksseitige Cystomyom sich auf der Dorsalseite der Uteruswandung befanden. Wären die Tumoren aus dem Müller'schen Gange entstanden, der doch ventralwärts vom Wolff'schen Körper liegt, so hätten dieselben eine grosse Wanderung nach der Dorsalseite machen müssen. Sollten in unserem Falle diese Tumoren so zufällig auf der Dorsalseite im Scheitel des Uterusfundus liegen, warum nicht auch an anderen Stellen im Parenchym der Uterusmusculatur? Auch spricht für eine Abkunft vom Wolff'schen Körper, dass die Tumoren beiderseits an der Dorsalseite aufgetreten sind, auf welch' symmetrisches Verhalten schon Barabau und Chiari u. A. aufmerksam gemacht haben.

Wenn ich nun den positiven Beweis, dass das Epithel aus dem Wolff'schen Körper stammt, auf diese Weise nicht stricte und erschöpfend führen kann, so möchte ich den negativen Beweis hier anzutreten versuchen, indem ich nehmlich ausschliesse, dass die epithelialen Bestandtheile nicht aus den Uterindrüsen in unserem Falle stammen können, vielmehr den Thatsachen einen Zwang anthun müsste, wollte man in dieser Weise den vorliegenden Fall auffassen. Wenn wir nochmals recapituliren, so haben wir den grössten Heerd 3 mm unter der Serosa, von

diesem geht ein Stiel von Bleistiftdicke aus, der eine Anschwellung zeigt und dessen kürzeste Entfernung von der Mucosa 11—12 mm misst, ferner, dass an dieser Stelle des geringsten Abstandes des Tumors von der Mucosa und in dessen Umgebung besonders genau sowohl mit Celloidin-, als auch Gefrierschnitten nach ausgesandten Sprossen gesucht wurde, so dürfte es doch sehr gewagt sein, irgend welche Verschleppung von Epithelien, in zweiter Hinsicht dann auch irgend welche Beeinflussung der Mucosa sowohl auf die Drüsenverlagerung, als auch auf die carcinomatöse Degeneration anzunehmen.

Von dem linksseitigen Cystomyom will ich hier gar nicht reden, das mir als ein Paradigma eines Cysto- oder Adenomyoms erscheint, welches seinen Ursprung nur vom Wolff'schen Körper ableiten kann.

Wenn ich meinen Befund nun noch dahin vervollständige, dass die Mucosa vollkommen normal, eher etwas atrophisch war, dass an der Cervix auch nichts Pathologisches gefunden wurde, so kann ich mit voller Sicherheit behaupten, dass der Uterus selbst dieses Epithel nicht geliefert haben kann.

Was nun die Tube anbelangt, so kann ich mich damit kurz fassen. In unserem Falle wurde die Tubenmusculatur vollkommen normal gefunden, die Adenomheerde reichten nicht bis an die Tuben. Wenn dies aber auch nicht der Fall wäre, so könnten diese dennoch vom Wolff'schen Körper abstammen, insofern v. Recklinghausen ausdrücklich erklärt, dass Drüsenkanäle, die sich in den innersten Schichten der Tubenwandung finden, dennoch vom Wolff'schen Körper abzuleiten sind, hauptsächlich deswegen, weil die Tube überhaupt gar keine Drüsen besitzt.

Sollte man dann ferner annehmen wollen, dass vielleicht schon zur Zeit des fötalen Lebens Mucosaepithelien abgeschieden worden seien, so kann man dem entgegnen, dass die Uterusmusculatur bis zur Zeit der Geburt fast ohne Drüsen ist. In späterer Zeit ist es aber kaum denkbar, dass Uterindrüsen die ganze Muscularis durchwandern sollten bis unter die Serosa, und in unserem Falle um so weniger, da wir in der Anamnese noch sonst irgendwie einen Anhaltspunkt hierfür haben.

Gestützt also auf den Befund des vorliegenden Falles und

namentlich auf die Anschauung und zahlreichen Untersuchungen v. Recklinghausen's kann es in unserem Falle jetzt keinem Zweifel mehr unterliegen, dass wir es hier mit denjenigen Formen zu thun haben, bei deren Entstehung der Wolff'sche Körper eine Rolle spielt.

Was uns nun weiter die Berechtigung giebt, den rechtsseitigen Tumor ein Adenocarcinom zu nennen und ihm einen malignen Charakter zu geben, das soll in Folgendem erläutert werden.

Einmal fiel mir gleich bei den ersten Bildern auf, dass die Anordnung der Epithelschläuche an manchen Stellen eine schön grossalveoläre Struktur aufwies. Es trat an solchen Stellen das Zwischengewebe an Masse gegenüber anderen zurück, in demselben waren keine der oben beschriebenen grossen Zellen mit rund ovalem Kerne zu sehen, sondern Spindelzellen, die genau sich an die Struktur der Alveolen in ihrem Verlaufe angepasst hatten, in Folge dessen dann die exquisit alveoläre Form zu Tage trat. An diesem Zwischengewebe konnte keine Degeneration wahrgenommen werden.

An den Cylinderzellen bemerkte ich auch Veränderungen. Dieselben bekamen eine unregelmässige Gestalt, wurden polyedrisch, kuglig u. s. w. (s. o.), ohne aber jemals ihren epithelialen Charakter zu verlieren. Ferner traten solide Zapfen, Stränge, unregelmässige Haufen von Epithelzellen auf, das einschichtige Epithel wurde mehrschichtig. Die ganze Figuration wurde verworren und schlecht geordnet, also alles Momente, die doch deutlich eine carcinomatöse Degeneration erkennen lassen. Es war nirgends eine scharf gezogene Grenze gegen die Nachbarschaft vorhanden, mit einem Worte, das ganze Bild machte den Eindruck eines typischen Adenocarcinoms.

Wir haben also hier die interessante Thatsache zu verzeichnen, dass im Corpus uteri ein Carcinom ohne Betheiligung der Mucosa aufgetreten ist. Sehen wir uns in der Literatur nach einem streng analogen Falle um, so können wir eigentlich gar keinen finden. Es sind ja Fälle von Corpuscarcinomen genug, namentlich nach den genialen Arbeiten von Ruge und Veit, aber auch schon vorher beschrieben worden, in allen diesen ging aber von der Mucosa der eigentliche Anstoss der carcinomatösen Entartung aus.

Röhrig macht in der Abhandlung über die Fibromyome die Bemerkung, dass dieselben carcinomatös entarten könnten. Er sagt daselbst: „Dass das Gewebe der Fibromyome krebsartig entarten kann, ist unbestritten; ob aber dabei die Carcinombildung als primäre Affection anzusehen ist, darüber gehen die Meinungen noch auseinander, ja vom anatomischen Standpunkte aus wird diese Möglichkeit ganz geläugnet“. Er theilt dann Erfahrungen darüber mit und berichtet, dass er unter 570 Myomkranken 24 Fälle carcinomatöser Degeneration gefunden habe und dass unter diesen 24 Fällen carcinomatöser Degeneration 3mal die Integrität der übrigen Körpertheile erwiesen werden konnte, macht aber keine Angaben, ob in seinen Fällen die Mucosa normal war oder nicht.

Ruge und Veit kamen auf Grund von 43 Fällen, die sie theils aus der Literatur zusammengestellt hatten, theils eigene Beobachtungen waren, zu dem Schlusse, dass in keinem Fall, mit Ausnahme eines „höchst zweifelhaften Falles“, den ich gleich besprechen werde, die Schleimhaut bei sicher primärem Krebs des Uteruscorpus frei war.

Klob hatte nehmlich die Beobachtung gemacht, dass in einem kindskopfgrossen, in die ausgedehnte Uterushöhle von links her hineinragenden Tumor, der allenthalben von einer Schicht Uterusmusculatur überkleidet war, Carcinom im oberen Drittel derselben aufgetreten war. Die unteren zwei Drittel waren nekrotisirt, der unterste Abschnitt verjaucht. Er spricht sich bei der Beurtheilung dieses Falles gegen die Schleimhautentstehung aus. Ruge und Veit fassen den Fall so auf, als ob nicht doch von der circumscript primär erkrankten Schleimhaut aus das Carcinom in das Myom hereingewachsen sein könnte. Könnte nach unserer jetzigen Auffassung nicht auch hier eine Verlagerung von Epithelien des Wolff'schen Körpers stattgefunden haben und diese in Carcinom übergegangen sein? Ich möchte dasselbe dahingestellt sein lassen.

In der fremden Literatur fand ich einen Fall von Barker (Am. Journal of Obst. III) vor, der die Diagnose auf „primären Krebs im Parenchym des Uterus“ stellt. In der Besprechung führt er jedoch aus, dass die Schleimhaut vollständig zerstört gewesen sei und Granulationen besessen hätte, so dass wir doch

hier ein exquisites Beispiel eines Schleimhautkrebses vor uns haben.

Auch Liebmann, den ich hier erwähnen möchte, zieht aus seinen Beobachtungen im „Centralblatt für Gynäkologie, 1889" den Schluss, dass es ein „wirkliches primäres Myocarcinom" gäbe, während Gusserow in seinem Werke: „Geschwülste des Uterus" den von Liebmann beschriebenen Fall folgendermaassen beurtheilt: „Liebmann beschreibt ein krebsig infiltrirtes Fibromyom bei primärem Scheidenkrebs, bei welchem die krebsige Infiltration auch die Uteruswandungen, welche das Fibromyom umgeben, betroffen hatte". Combinationen von Krebs und Fibrom treffe ich noch bei Wagner, Wyder, Schröder, Hegar, Wahrendorf, Cruveilhier, Buhl, Bötticher, Venn und Anderen, die mit Recht jede Metaplasie des Fibromyoms in Carcinom leugnen.

Ein weiterer Fall von V. Babesiu (Ueber epitheliale Geschwülste in Uterusmyomen, cit. nach Schaper, dieses Archiv. 1892. Bd. 129. S. 70) bietet für unsere Arbeit ein weit grösseres Interesse. Babesiu beschreibt nehmlich einen Fall, bei dem sich neben kleinen Myomen ein über faustgrosses subseröses im Fundus fand, in dessen Mitte an über wallnussgrosser Stelle sich markiges Cylinderzellencarcinom gebildet hatte. Zugleich waren kleine, frische, metastatische Knoten in der Leber und submiliare in der Pleura vorhanden. Er erklärt diesen Fall, wie den anderen zugleich veröffentlichten, welcher Cysten mit niedrigem Cylinderepithel innerhalb eines Myomes aufwies, schon damals im Jahre 1882 mit der Annahme, dass die epithelialen Gebilde als in die Myome, die vielleicht in ihrer Anlage schon aus sehr frühen Stadien der embryonalen Entwickelung stammten, versprengte Keime aufzufassen seien. Schröder fasst den Fall so auf, als ob diese epithelialen Gebilde von der Mucosa abstammten, beim Wachsen des Myoms im Centrum liegen geblieben und dann carcinomatös entartet seien.

Seit der Arbeit v. Recklinghausen's ist nun, glaube ich, diese Frage der carcinomatösen Degeneration der Myome in ein anderes Stadium getreten, indem v. Recklinghausen unwiderruflich bewiesen hat, dass in gar keiner so kleinen Anzahl Uteris Epithelverlagerung vom Wolff'schen Körper sich finden

und 3 Fälle von Carcinom mittheilt. Seine beiden ersten Fälle sind mit typischen Epitheloidtuberkeln complicirt, die durch die ganze Uteruskörperwandung diffus verbreitet sind. Ferner konnte er im ersten Falle Adenomyome und Cystadenome nachweisen, die ebenfalls diffus waren und die peripherischen Schichten der Dorsalseite des Uterusscheitels bevorzugten. Ausserdem bestand hier infiltrirter „myoplastischer“ Cylinderepithelkrebs, der sich in den centralen Schichten der rechten Uteruskörperhälfte ausbreitete. Es bestanden Kugelmyome, Uterus und Tuben waren hypertrophisch. Im zweiten Falle v. Recklinghausen's fand sich ebenfalls ein infiltrirter myoplastischer Cylinderepithelkrebs in den centralen Schichten des Uteruskörpers, ebenso Hypertrophie des Uterus, aber keine Kugelmyome. In seinem dritten Falle trat die Muskelzellenwucherung bei weitem nicht so sehr hervor als in den beiden ersten, es handelte sich um einen infiltrirten schleimigen Cylinderepithelkrebs, der ebenfalls in den centralen Schichten des Uteruskörpers sass. Ausserdem bestanden hier miliare Myxomheerde mit Erweichungscysten und Kugelmyomen in dem Stratum subserosum.

Wir sehen also sofort den Unterschied in Bezug auf den Sitz des Carcinoms in v. Recklinghausen's und unserem Falle In v. Recklinghausen's Fällen sass es mehr central, während in unserem Falle das Carcinom 3 mm unter der Serosa begann, und 11 mm Zwischenraum zwischen Mucosa und dem Adenocarcinom war. Es waren in v. Recklinghausen's Fällen die carcinomatösen Stellen allseitig um die ganze Uteruskörperhöhle ausgebreitet, die Schleimhaut selbst mehr oder weniger carcinomatös, während wir im vorliegenden Falle nur die dorsale Wand der rechten Uterusseite von Carcinom ergriffen sehen, — wie dies ja auch die Regel bei den Adenomyomen ist, — und kein Carcinom der Schleimhaut bestand.

v. Recklinghausen kam in Folge dessen nach reiflicher Erwägung zu dem Schluss, dass in seinen Fällen das einfache Adenomyom in den centralen Theilen deshalb krebsig geworden sei, „weil diese von der Uterushöhle aus in irgend einer Weise beeinflusst wurden“. Bei der Frage, ob diese krebsigen Massen die adenomatösen Stellen des Wolff'schen Körpers verdrängt

hätten, oder ob die Adenomzellen nur in ihren biologischen Eigenschaften umgeändert worden seien, giebt er letzterer Annahme den Vorzug.

Wir sehen also den principiellen Unterschied unseres Falles von den 3 Mittheilungen v. Recklinghausen's deutlich, hier kann es sich bloss um eine primäre Degeneration von abgesprengten Theilen des Wolff'schen Körpers handeln.

Aber, wie sind die Metastasen damit in Einklang zu bringen, könnten nicht die Metastasen als die primären Tumoren angesprochen werden, und es sich hier nur um eine secundäre Degeneration eines Adenomyoms handeln, wie ja schon carcinomatöse Massen in Fibromyomen bei anders localisirtem primärem Tumor gefunden worden sind? So hat Schaper schon über eine Metastase von einem primären Lungenkrebs in ein interstitielles Uterusmyom berichtet (s. dieses Archiv. 1892).

Am meisten imponiren an Grösse und Ausbreitung die Knochentumoren. Diese sind aber hier auszuschliessen, da primäre Carcinome im Knochen von den hervorragendsten Pathologen geleugnet werden und unsere Befunde sich ganz schön auf andere Weise erklären lassen. An zweiter Stelle wäre an die Lebertumoren zu denken. Dieselben repräsentiren sich als beinahe erbsengrosse, überall in der Leber zerstreute Geschwülste, nur ein einziger erhielt beinahe Wallnussgrösse im Lobulus Spigelii. Mit der Annahme, dass wir es mit den Lebertumoren als den primären zu thun haben, sind aber wieder gar nicht die mikroskopischen Befunde am Knochen, ganz abgesehen von denen am Uterus, in Einklang zu bringen. Denn, wie sollten wir uns vorstellen, dass aus cubischen Zellen, die nur in soliden Zapfen und in soliden Alveolen liegen, wie wir sie in den Lebertumoren finden, auf einmal schöne hohe Cylinderzellen, die radiär um ein grösseres oder kleineres Lumen angeordnet sind, entstehen? Aber umgekehrt, dass nehmlich Cylinderzellen in mehr cubische und Schläuche in solide Alveolen übergehen, ist doch ganz gut denkbar und hundertfach erwiesen. Ausserdem müssten wir uns vorstellen, dass bei der ziemlich gleichen Grösse dieser Lebertumoren alle zu gleicher Zeit entstanden sein müssten, was man ja eventuell noch zulassen könnte, obwohl es sehr unwahrschein-

lich ist. An ein primäres Pleuracarcinom ist unter diesen Umständen gar nicht zu denken.

Was nun das Zwischengewebe anlangt, das durch seine Mächtigkeit uns so sehr imponirt hat, so haben wir oben gesehen, dass dasselbe ganz deutlich in Muskelzellen überging. Gleichwohl möchte ich nicht behaupten, dass diese grossen Zellen sämmtlich Muskelzellen sind, es wird sich auch wohl um Bindegewebe theilweise handeln, obgleich ich glaube, dass das meiste Muskelgewebe sein dürfte. Sicher ist letzteres der Fall an solchen Stellen, an denen dieses Zwischengewebe an Menge zurücktritt und die alveoläre Struktur mehr zum Vorschein kommt. Eine Degeneration konnte an diesem Gewebe nicht nachgewiesen werden.

Ich glaube somit sicher bewiesen zu haben, dass es sich im vorliegenden Falle um eine primäre Degeneration von versprengten Theilen des Wolff'schen Körpers gehandelt hat, ohne dass die Mucosa betheiligt gewesen wäre. Es dürfte somit dieser Fall wenn nicht der erste, so doch der zweite sicher beschriebene in der Literatur in dieser Hinsicht sein, denn die Klob'sche Mittheilung können wir wohl schwerlich hierher rechnen. Was den Fall Babesiu anlangt, so konnte ich leider nicht in den Besitz des Originals kommen, vielmehr musste ich mich auf einen Auszug von Schaper (dieses Archiv. 1892. Bd. 129. S. 70) beschränken. Es ist mir sehr wahrscheinlich, dass in diesem Falle, wie es ja auch schon Babesiu hervorhebt, die epithelialen Gebilde nicht die Mucosa geliefert haben kann, obwohl Schröder denselben in letzterer Weise auffasst. Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft in dieser Beziehung müssen wir wohl, soweit ich aus dem Auszug das beurtheilen darf, diesen Fall dem unserigen an die Seite stellen.

Ich stelle mir in dem vorliegenden Falle den Hergang so vor, dass an dieser Stelle des rechten Uterusfundus zuerst eine Verlagerung von Drüsentheilchen des Wolff'schen Körpers vorhanden war, diese durch ihre irritative (Virchow) Natur ein Adenomyom erzeugten, und dieses Adenomyom dann carcinomatös degenerirte. Die colossale Hypertrophie dieses Uterustheils, sowie auch das Bestehen eines Adenomyoms auf der anderen Seite spricht wohl deutlich dafür, dass hier in der rechten Seite ein Adenomyom

einmal bestanden haben muss. Was nun für Einflüsse die carcinomatöse Degeneration hervorgebracht haben können, muss ich natürlich ablehnen zu beantworten, da wir ja über die Aetiologie der Carcinome im Allgemeinen noch sehr im Unklaren sind.

Der oben beschriebene Fall bietet insofern ein ganz ungewöhnliches Interesse, da gewöhnlich solche Carcinome, wenn sie zur Section kommen, schon weiter fortgeschritten sind, und man nicht mehr sagen kann, ob die carcinomatöse Degeneration in der Schleimhaut oder in dieser Epithelverlagerung ihren Ursprung gehabt hat.

Aber nicht allein in dieser Hinsicht ist dieser Fall sehr wichtig, er bietet uns auch viel Interessantes im Auftreten der Metastasen und viel Lehrreiches im klinischen Bilde. Die Patientin hatte, abgesehen vielleicht von der colossalen chronischen Verstopfung, absolut keine Symptome, die auf ein Uterus- oder Unterleibsleiden hätten schliessen lassen. So wurde denn dieselbe in der inneren Klinik des Herrn Geh.-Rath Erb beinahe ein halbes Jahr lang beobachtet, ohne dass eine Veranlassung vorhanden gewesen wäre, die Patientin digital innerlich zu untersuchen.

Ich darf diese Arbeit nicht schliessen, ohne auf die Bedeutung dieses Falles für die Lehre von dem primären Knochencarcinom hingewiesen zu haben. Es wurde oben auseinandergesetzt, dass sowohl bei der klinischen, wie anatomischen Untersuchung die in der Wirbelsäule entwickelten Geschwulstneubildungen als die primären sich darstellten. Und man kann leicht begreifen, dass unser Fall, hätte keine eingehende Untersuchung des Uterus u. s. w. stattgefunden, als das equisiteste Beispiel eines primären Knochencarcinoms erschienen wäre. Die Befunde in den Metastasen hätten sich ganz leicht mit diesem scheinbaren primären Knochentumor in Einklang bringen lassen, wenn wir nicht die obigen interessanten Befunde am Uterus entdeckt hätten. Und so dürften sich denn auch manche in der Literatur beschriebenen primären Knochencarcinome dadurch erklären lassen, dass, wie in unserem Falle, der primäre Tumor bei der Section als ein histioider, benigner sich darstellte, während erst die mikroskopische Untersuchung den malignen Charakter der Neubildung aufdeckte. In anderen Fällen mögen die primären

Tumoren entweder latent und unentdeckt bleiben, oder für metastatische gehalten werden, indem sie nicht besonders an Grösse hervortreten, während die Metastasen in den Knochen u. s. w. weit an Grösse die primären Tumoren übertreffen; ein Missverhältniss zwischen Primärtumor und Metastasen, das ja schon vielfach, namentlich bei primären Schilddrüsen- und Prostatatumoren beschrieben worden ist[1]).

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheim-Rath Prof. Dr. Arnold, für die Ueberlassung des Falles und die liebenswürdige Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Babes, Ueber epitheliale Geschwülste in Uterusmyomen. Wiener Allgem. med. Zeitung. 1882. 36.
2. C. Breus, Ueber wahre epithelführende Cystenbildung in Uterusmyomen. Wien 1894.
3. L. Barabau, Cystomyôm, utérin multiloculaire bilatéral symétrique etc. Revue méd. de l'Est. 1891.
4. Beigel, Zur Entwickelungsgeschichte des Wolff'schen Körpers. Med. Centralbl. 1878.
5. Camnitzer, Arth., Zur Kenntniss der epithelführenden Cystenbildungen in Uterusmyomen. Diss. Berlin.
6. Czerny, A., Das Giraldès'sche Organ. Archiv für mikr. Anatomie. 1889. XXXIII. 445.
7. Cohnheim, Vorlesung über allgem. Pathologie. I.
8. Diesterweg, Cystofibroma verum. Zeitschr. für Geburtshülfe und Gynäk. 1883. IX. 234.
9. Dohrn, Ueber die Gartner'schen Kanäle beim Weibe. Archiv für Gynäk. XXI.
10. Fast, E., Ueber das primäre Carcinom des Corpus uteri. Dissert.
11. Fabricius, J., Ueber Cysten an der Tube, am Uterus und dessen Umgebung. Archiv für Gynäk. 1896. L. 385.
12. Fleischl, E., Das Ovarium masculinum. Centralbl. für die med. Wissensch. 1871. 49. No. 4.
13. Friedländer, C., Physiol.-anatom. Untersuchungen über den Uterus. Leipzig 1870.
14. Fischel, Casuistische Beiträge zur Lehre von den Scheidencysten. Archiv für Gynäk. XXXVI. 121.

[1]) s. namentlich Cohnheim, Dieses Archiv. Bd. 68. 1876. S. 547; ferner Feurer, Langhans, Middeldorpf, Marchand u. A.

15. Gegenbaur, C., Lehrb. der Anat.
16. J. A. Giraldès, Recherches anatomiques sur le corps innominé. Journ. de la Phys. 1861. IV. 1.
17. Gottschalk, Ueber Histogenese und Aetiologie der Uterusmyome. Archiv für Gynäk. 1893. XLIII. 535.
18. Hauser, G., Ueber das Vorkommen von Drüsenschläuchen in Fibromyomen des Uterus. Dieses Archiv. 1895. Bd. 141. S. 485.
19. Hertwig, O., Entwickelungsgeschichte der Menschen und der Wirbelthiere. 1873. 331 und 336.
20. Klob, Pathol. Anat. der weibl. Geschlechtsorgane. 1864. 163.
21. Kossmann, Zur Pathologie des Parovariums. Zeitschr. für Geburtshülfe. Bd. 31. 1895.
22. Kobelt, Der Nebeneierstock des Weibes, das längst vermisste Seitenstück des Nebenhodens. Freiburg 1847.
23. Killian, Zur Anatomie der Parovarialcysten. Archiv für Gynäk. XXVI.
24. Klein, G., Cyste des linken Wolff'schen Ganges. Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäk. 1890. XVIII. 82.
25. Löhlein, Adenomatöse Erkrankung des Corp. ut. mit multipler Cystenbildung. Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäk. XVII.
26. Martin, A., Pathol. und Therapie d. Frauenkrankheiten. III. 1893. 239.
27. Niebergall, E., Sarcom, Carcinom, Myom und Schleimpolypen an ein und demselben Ut. Archiv für Gynäk. 50.
28. Nagel, W., Ueber die Entwickelung des Urogenitalsystems des Menschen. Archiv für mikr. Anat. 1889. 269.
29. Derselbe, Ueber die Entwickelung der Müller'schen Gänge. Sitzungsber. der Berliner Akad. 1887—1892.
30. Derselbe, Ueber die Entwickelung der inneren und äusseren Genitalien. Archiv für Gynäk. 1895. XLV. 453.
31. Orloff, Zur Genese der Uterusmyome. Zeitschr. für Heilkunde. XVI. 311. 1895.
32. Orth, Lehrb. der spec. path. Anat. II. 3. Geschlechtsorgane. 1893. 555.
33. v. Preuschen, Ueber Cystenbildung in der Vagina. Dieses Archiv. 1877. Bd. 70.
34. Pilliet et Souligoux, Kyste du ligament large et du canal de Gartner. Bulletin de la Société anatomique de Paris 1894. LXIX. 412.
35. Rademacher, M., Ein Beitrag zu den Beobachtungen der carcin. Degen. des Fibromyoma ut. Dissert. Greifswald.
36. Ricker, G., Beiträge zur Aetiologie der Uterusgeschwülste. Dieses Archiv. Bd. 142. Heft 2.
37. Röhrig, Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäk. V. 285.
38. Rokitansky, Lehrbuch der pathol. Anatomie. 1861. III.
39. Schröder, C., Handbuch der Krankheiten der weibl. Geschlechtsorgane.
40. Ruge, C., Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäk. 1889. XVII. 330.
41. Derselbe, Ueber Adenoma ut. malign. Verhandl. der Gesellsch. für Geb. und Gyn. 1894. 45. Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäk. XXXI.

42. v. Recklinghausen, Ueber die Adenomyome des Uterus und der Tuba. Wiener klin. Wochenschr. 1895. 29.
43. Derselbe, Die Adenomyome u. Cystadenome der Uterus- u. Tubenwandung, ihre Abkunft von Resten des Wolff'schen Körpers. Berlin 1896.
44. Ribbert, Entstehung der Geschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 1—4.
45. Seelig, A., Patholog.-anatom. Untersuchungen über die Ausbreitungswege des Uteruscarcinoms im Bereiche des Genitaltractus. Dieses Archiv. Bd. 140. S. 80.
46. Strauss, Ueber Uterusmyome, insbes. ihre Histogenese. Dissertation. Berlin 1893. S. 18.
47. Gedgquick Minot, Lehrbuch der Entwickelungsgeschichte, übersetzt von Kästner. 1894.
48. Semper, C., Centralbl. für die med. Wissensch. 1874.
49. Schottländer, Ueber drüsige Elemente in Fibromyomen des Uterus. Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäk. 1893. XXVII.
50. Schaper, Ueber eine Metastase eines primären Lungenkrebses in einem interstit. Myom. Dieses Archiv. Bd. 129.
51. Voigt, M., Ueber Drüsenbildung in Myomen. Monatsschr. für Geburtsh. und Gynäk. 1896. III. 9.
52. Wahn, Ueber einen Fall von prim. Carcinom des Corpus uteri mit sec. Carc. der Vagin. Diss. Halle.
53. Waldeyer, Eierstock und Ei, Beitrag zur Anat. und Entwickelung der Sexualorgane. Leipzig 1870. 140.
54. Ziegler, Lehrbuch der pathol. Anatomie.

Ferner:

55. Klebs, Allgem. Pathologie. Bd. II.
56. Ehrendorfer, Ueber das gleichzeitige Vorkommen von Myofibrom und Carcinom in der Gebärmutter. Archiv für Gynäk. Heft 42.
57. Ruge und Veit, Krebs der Gebärmutter. Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäk. Bd. VI und VII.
88. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. I und III. S. 122.
59. Wahrendorf, Fibromyome und Carcinome des Uterus. Diss. Berlin 1887.
60. Gusserow, Geschwülste des Uterus.
61. Liebmann, Centralbl. für Gynäk. 1889. No. 17.
62. Cruveilhier, Traité d'anat. path. génér. III. p. 661.
63. Hegar, Operat. Gynäk. S. 246.
64. Buhl, Mittheilungen aus dem pathol. Institut zu München. 1878.
65. Bötticher, Ueber das gleichzeitige Vorkommen von Fibromyom und Carcinom am Uterus. Diss. Berlin 1884.
66. Venn, Ueber das gleichzeitige Vorkommen von Carcinom und Myom des Uteruskörpers. Diss. Giessen 1889.
67. V. Babesiu, Ueber epitheliale Geschwülste in Uterusmyomen. Wiener allg. med. Zeitung. 1882. 4 und 5.

XXIX.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Entgegnung auf einige Bemerkungen des Herrn Dr. Sackur.

Von Dr. E. Aron in Berlin.

In dem 1. Hefte des 150. Bandes dieses Archivs beschäftigt sich Dr. Sackur recht eingehend mit einigen Bemerkungen, welche ich mir seiner Zeit über eine Veröffentlichung desselben erlaubt habe.

Er führt daselbst 3 Möglichkeiten aus, wie man sich das Entstehen der Dyspnoe beim Pneumothorax erklären könne. Erstens versucht er, die verstärkte Athmung bei einem Pneumothorax durch eine gesteigerte Reizung der Vagusendigungen der collabirten Lungen zu erklären; zweitens supponirt er, eine schlechtere Blutversorgung der Medulla oblongata in Folge eines etwaigen Sinkens des arteriellen Blutdruckes bei einem Pneumothorax könne einen Reiz für das Athemcentrum abgeben. Beide Erklärungsversuche kommen mir recht gekünstelt und auf Umwegen mit den Haaren herbeigezogen vor. Der gerade Weg ist noch immer der kürzeste. Das Natürliche wäre doch wohl, dass beim Pneumothorax eine etwaige Blutdruckänderung nicht als Ursache für die Aenderung der Athemmechanik angesehen würde, sondern als secundäre Folge: beim Pneumothorax wird ja die Athemmechanik direct tangirt, und eine etwaige Aenderung des Blutdruckes wird nur eine secundäre sein. Man darf wohl kaum annehmen, dass jemand hierbei Ursache und Wirkung verwechseln wird. Die dritte Möglichkeit, die Ursache der Dyspnoe hätte darauf beruhen können, dass das Blut beim Pneumothorax sich nicht hinreichend arterialisiren kann, war für Sackur offenbar zu einfach und natürlich. Er hielt es für geboten, eins und zwei zuvor durch Experimente auszuschliessen, bevor er sich zu drei versteht.

Trotz aller gegentheiligen Behauptungen von Seite Sackur's möchte ich doch noch bei meiner Ansicht verharren, dass beim Studium des Pneumothorax vor allen Dingen die Athemmechanik selbst unser Hauptinteresse verdient, und dass erst in zweiter Linie als secundäre Folgen Veränderungen der Blutcirculation und des Blutdruckes, des Sauerstoff- und Kohlensäure-Gehaltes des Blutes, wie auch Aenderungen in der Chemie der Athmung in Betracht kommen, nicht aber als primäre Momente. Ich bin der letzte, der etwa behaupten möchte, dass bei einer Dyspnoe, wie sie beim Pneumothorax auftritt, welche schliesslich, wenn sie die höchsten Grade erreicht, direct zur Erstickung führt, die Blutcirculation und der Chemismus des Blutes und der Athmung nicht auch gestört sein müssen. Mir scheint

es eben nicht erst eines mühsamen, neuen experimentellen Beweises zu bedürfen, dass bei dyspnoischen Zuständen ganz im Allgemeinen vermittelst der Respiration weniger Sauerstoff dem Blute zugeführt, beziehungsweise von dem Blute aufgenommen wird. Steigend mit dem Grade der Dyspnoe wird eine zunehmende Sauerstoff-Verarmung des Blutes Hand in Hand gehen müssen. Sackur meint freilich (S. 153): „Ist eine Thatsache erst entdeckt, dann ist es immer sehr einfach, sie später als ganz selbstverständlich und nicht des Beweises bedürftig hinzustellen". Zum Belege dafür, dass es dieses Beweises wirklich nicht erst bedurft hat, greife ich auf die Ausführungen Rosenthals[1]) z. B. zurück: „Jede Verminderung des normalen Sauerstoffgehalts des Blutes hat eine Verstärkung der normalen Athembewegungen zur Folge. Diese Zustände werden von den Klinikern als Dyspnoe bezeichnet. Sie können aus sehr verschiedener Ursache eintreten, nehmlich durch eine Verminderung oder vollständige Behinderung des Sauerstoffzutritts zu den Lungen (Aufenthalt in verdünnter oder in sauerstoffarmer Luft —) oder durch Verkleinerung der den Gasaustausch bewirkenden Lungenoberfläche (Pneumothorax) —." Es scheint mir daher befremdlich, wenn Sackur (S. 154) sagt: „Ich bewies, dass der Grad der Dyspnoe durch den beim Pneumothorax nachweisbaren Grad von Sauerstoffverarmung des Blutes hinreichend aufgeklärt wird". Nicht nur bei einer Dyspnoe in Folge eines Pneumothorax, sondern bei jeder beliebigen Dyspnoe wird das wohl zutreffen. Oder verstehen wir unter Dyspnoe etwas Anderes als einen pathologischen Zustand, bei dem es zu einer Sauerstoffverarmung des Blutes kommt, welche steigt mit dem Grade der Dyspnoe?

Auch die folgenden Worte (S. 154) Sackur's geben vielleicht zu Ausstellungen Veranlassung: „Dass ferner die oben erwähnten Unterschiede in der Gefahr, die ein rechtsseitiger oder linksseitiger Pneumothorax bietet, auf diesem Wege aufgeklärt sind —". Ich hatte gemeint, dies war auch vor Sackur schon bekannt. So spricht Weil[2]) z. B. sich hierzu folgendermaassen aus: „A priori ist es nicht unwahrscheinlich, dass rechtsseitige Erkrankung gefährlicher ist, weil die rechte Lunge grösser ist, als die linke, somit dem Kranken weniger functionstüchtiges Lungengewebe verbleibt, wenn die rechte, als wenn die linke Lunge ausser Thätigkeit tritt". Sackur hat, wie mir scheint, mit seinen Entdeckungen nicht viel Glück. Für ein rechtsseitiges Pleuraexsudat führt Fräntzel das gleiche Verhalten gegenüber einem linksseitigen aus, während Leichtenstern dies statistisch und experimentell direct nachgewiesen hat. Zudem entspricht dies ja auch nur einer alten Erfahrung der alten Aerzte, ich möchte fast sagen, einer alten Bauernregel, dass Erkrankungen der rechten Lunge, auch bei der Lungenschwindsucht, gefährlicher sind, als die der linken, weil die rechte Lunge grösser ist, als die linke.

Wenn ich natürlich auch zugebe, dass Sackur sich auf nicht ganz

[1]) Handb. der Phys. von Hermann. Bd. IV. 2. Leipzig 1882. S. 264.
[2]) Weil, Zur Lehre vom Pneumothorax. Leipzig 1882. S. 167.

einer Seite seiner Arbeit auch mit dem geschlossenen Pneumothorax recht cursorisch abfindet, nachdem er volle fünfzehn Seiten von dem offenen Pneumothorax gehandelt hat, so stehen diese beiden Capitel doch in einem recht bedeutenden Missverhältniss. Nun, ich vermisste vor allen Dingen Erörterungen und Experimente nicht über den geschlossenen Pneumothorax, wie Sackur zu meinen scheint, sondern vielmehr über die praktisch wichtigste Form des Pneumothorax, über den Ventil-Pneumothorax. Vielleicht dehnt Sackur seine Untersuchungen auch darauf noch aus', wenn er es noch für nöthig hält. Ich glaube also, dass mein damaliger Vorwurf, dass die Experimente von Sackur etwas zu einseitig und nicht erschöpfend auf alle Formen des Pneumothorax ausgedehnt seien, doch noch einigermaassen berechtigt ist. Zudem schreibt Sackur in seiner Arbeit[1]) (S. 29) wörtlich: „Bei näherer Ueberlegung zeigte sich, dass für experimentelle Zwecke die Beobachtung des offenen Pneumothorax wegen der Uebersichtlichkeit der hierdurch geschaffenen Verhältnisse am geeignetsten ist". Das habe ich getadelt.

Dann macht Sackur mir folgenden (S. 154) Vorwurf: „Aron sagt, das, was ich gefunden hatte, sei nicht „wunderbar". Ich habe mich vergebens gefragt, wo ich einen Satz geschrieben habe, aus dem man hätte ableiten können, dass ich glaube etwas „Wunderbares" ermittelt zu haben." Das Wort „wunderbar" scheint Sackur ganz und gar nicht zu gefallen! Wenn ich den Ausdruck „gar nicht so wunderbar" gebraucht habe, so sollte das natürlich nur eine Höflichkeitsform sein. Es thut mir leid, dass diese meine Absicht von Sackur so verkannt worden ist. Sicher wäre deutlicher gewesen, wenn ich gesagt hätte: „Dass nach Entstehen eines Pneumothorax der abnehmende Sauerstoffgehalt des Blutes, und nicht Nerveneinflüsse, die Ursache für die Compensation der Athmung ist, dürfte wohl selbstverständlich sein und kaum erst des Beweises bedurft haben".

Das sind, wie mir scheint, die wesentlichen Vorwürfe, welche Sackur meiner Kritik seiner Arbeit zu Theil werden lässt. Ich möchte jedoch noch meiner Verwunderung darüber Ausdruck geben, dass Sackur, wenn er eine Antikritik veröffentlicht, welche sich mit meiner Person so intensiv beschäftigt, es nicht für erforderlich hält, diese mir direct zu übersenden. Er überlässt es dem Zufall, ob überhaupt und wann ich diesen Artikel etwa zu lesen bekomme. Ich hatte seiner Zeit natürlich nicht verfehlt, meine eigene Arbeit, in welcher ich Sackur's Veröffentlichung kritisire, ihm direct zu übermitteln.

Im Uebrigen freut es mich, dass ich mit meinen kritischen Bemerkungen die unmittelbare Ursache und Veranlassung gewesen zu sein scheine für weitere Untersuchungen über dieses schwierige und so wichtige Capitel der Pathologie.

Um nicht eine neue literarische Fehde mit Sackur heraufzubeschwören, versage ich es mir, auf die Ergebnisse dieser neuesten Arbeit Sackur's kritisch einzugehen. Ich fürchte, ich würde nur gar zu leicht in der Lage

[1]) Zeitschr. für klin. Med. Berlin 1896. Bd. 29.

sein zu erhärten, dass durch alte und zahlreiche Experimente das Ergebniss der theoretischen Ausführungen Sackur's längst erwiesen war (s. Hermann, Handb. der Phys. Bd. 4. 1. Leipzig 1880. S. 276 u. f.).

Nachtrag bei der Correctur. Am 20. November erhielt ich einen Sonder-Abzug der am 18. October erschienenen Publication Sackur's.

2.

Das sogenannte Urobilin und die damit in Verbindung gesetzten physiologischen und pathologischen Hypothesen.

Von J. L. W. Thudichum in London.

Die erste Mittheilung über Urobilin ist in diesem Archiv, Bd. 97, S. 405, enthalten. Wenn ich im Folgenden von diesem Urobilin rede, so ist damit ein nach M. Jaffé's Prozess aus Harn erhaltenes Produkt zu verstehen. Die meisten späteren Angaben sind nicht auf Produkte dieses Prozesses, sondern auf beliebige andere Prozesse und auf eine Verwechslung mit einem Produkt aus Gallensteinfarbstoff gegründet, was zu vielen sonst ganz unerklärlichen Differenzen geführt hat.

Vanlair und Masius (Lüttich) (Centralbl. für Med. Wissensch. 1871. No. 24) fanden im Wasserextract von menschlichen Fäces ein Absorptionsband, welches sie für ähnlich dem des Urobilins in alkoholischer Lösung hielten, und Jaffé (ebendaselbst. 1871. No. 30) stimmte der Angabe bei. Dieses Spectrum, das von mir viel früher als dem Intestinolutein zugehörig beschrieben worden ist, ist indessen keineswegs mit dem des aus Harn erhaltenen Körpers identisch. Auch sind die Löslichkeiten ganz verschieden. Also ist dieser Körper in den Fäces, der übrigens nie isolirt worden ist, von dem aus Harn gänzlich verschieden, und alle Angaben über Identität u. s. w. sind irrthümlich.

Richard Maly (Lieb. Ann. 1872. No. 7. S. 77) erklärte darauf, dass ein von ihm aus Bilirubin durch Sodium-Amalgam erhaltenes Produkt, Hydrobilirubin genannt, mit Urobilin Jaffé's identisch sei. Auch dies ist ein absoluter Irrthum.

Aus den im Vorgehenden erwähnten spectroskopischen Erscheinungen an solchen ganz unreinen Lösungen, die sehr unzuverlässige Definitionen zeigten, ohne Isolirung irgend eines chemischen Individuums und ohne Elementaranalyse, entstand nun die durch ihre Namen gekennzeichnete Hypothese das „Urobilin“ betreffend. Dieselbe hat eine Ausbreitung erhalten, die man am besten durch Ansicht der Literaturangaben beurtheilen kann, welche F. Grimm (Berlin) seinem Aufsatz (in diesem Archiv. Bd. 132. 1893. S. 246) angefügt hat. Uebrigens glaube ich kaum, dass Grimm die von ihm angeführten Arbeiten auch alle gesehen hat, da er manche citirt, die seinem Argument geradezu widersprechen. Für Grimm sind

Urobilin und Hydrobilirubin ganz identisch, so dass er das Produkt aus Harn geradezu Hydrobilirubin nennt.

Ich habe nun schon im Jahre 1875, in der Mai-Nummer des Journals der Chemischen Gesellschaft in London, in einer Untersuchung, die den Titel führt „Further Researches on Bilirubin and its Compounds" bewiesen, dass das Hydrobilirubin keine einzige Eigenschaft mit dem Harnfarbstoff, Urochrom, oder einem Harnfarbstoff, oder irgend einem der Zersetzungsprodukte desselben gemein hat. Diesen Beweis habe ich später in meinen „Annals of Chemical Medicine", Vol. I, p. 295, 1879, noch näher begründet. Der Beweis ist ganz unanfechtbar, und daher auch nicht angefochten worden.

Daher halte ich den Gebrauch des Namens „Hydrobilirubin" für irgend ein Produkt aus Harn, und der daraus hergeleiteten Hypothese einer Verwandlung von Bilirubin in den, oder in einen Harnfarbstoff für gänzlich ungerechtfertigt, und erkläre alle physiologischen und pathologischen Speculationen, welche darauf gegründet worden sind, für absolute Irrthümer.

Was ist nun wirklich die aus Harn ausziehbare Substanz, die zu diesem Irrthum durch die einzige Thatsache, dass sie ein specifisches Absorptionsspectrum zeigt, geführt hat? Dieses obendrein ganz schlecht definirte Spectrum ist in der That Alles, was man darüber weiss.

„Urobilin" wird jetzt häufig, ganz im Gegensatz zu Jaffé's Angaben, für den normalen Harnfarbstoff erklärt. Dies ist eben auch ein grober Irrthum, wie A. E. Garrod letzthin wieder näher bewiesen hat.

„Urobilin" ist im normalen Harn nicht enthalten; dieser zeigt, auch wenn er normal sauer ist, das Spectrum nicht. Es ist also kein unmittelbares Princip, kein Edukt, sondern ein Produkt. Es bildet sich regelmässig unter dem Einfluss von Säure und vielleicht von Luft, allein die Wirksamkeit oder nothwendige Theilnahme der letzteren ist nicht bewiesen. Concentration und saure Reaction bringen das Spectrum schnell hervor; es erscheint schnell in dem Filtrat von durch Schwefelsäure zersetzten Bleifällungen aus Harn, und ist dann von suspendirter Substanz hervorgebracht, die nicht mit einer Lösung zu verwechseln ist.

Wenn man sich nun nach einem der von mir angegebenen Prozesse Urochrom, den normalen gelben Farbstoff des Harns, darstellt, und dasselbe mit Säure in der Wärme behandelt, so erhält man sogleich einen Niederschlag, der vier Substanzen enthält:

1) in Aether löslich: Omicholin und Omicholsäure, die Träger des dem Harn eigenthümlichen furchtbaren Geruchs, den er namentlich beim Erhitzen oder Verbrennen entwickelt; beide sind roth und haben specifische Spectra.

2) in Weingeist oder Chloroform löslich, in Aether unlöslich: Uropittin, in Lösung ein Spectrum zeigend, das zunächst als schmales Band gleichseitig über F liegt, aber bei höherer Concentration der Lösung nach E reicht; die höchste Intensität des Bandes bleibt aber über F. Dies ist die fälschlich „Urobilin" benannte Substanz, welche von Proust bereits im Jahre 1801 als Harnharz (also Uropittin) beschrieben ist.

3) eine dunkel purpurrothe, im trockenen Zustand schwarze Substanz, das Uromelanin, $C_{36}H_{43}N_7O_{10}$, unlöslich in Aether, Chloroform, Alkohol, löslich in schwach alkalischem Wasser; unlöslich in Säuren und durch sie aus alkalischen Lösungen fällbar.

Urochrom, als Alkaloid und als polydynamischer Kohol ist so wohl charakterisirt durch Salze u. s. w., dass jeder sich die eben genannten Substanzen selbst, auch in kleinem Maassstabe, darstellen kann. Wer dies unterlässt, hat kein Recht, in der Sache mitzusprechen. Ich habe letzthin Urochrom der Elementar-Analyse unterworfen; es enthält 20,9 pCt. Stickstoff.

Dr. Archibald E. Garrod hat in einer sehr schätzenswerthen Arbeit (Proceed. Royal Soc. March 1894. Vol. 55. p. 394) Urochrom nach einer neuen Methode dargestellt. Dasselbe stimmt als Präparat mit meinem Urochrom vollkommen überein, was ich an einer Probe beweisen konnte, welche mir Garrod gütigst geschickt hatte. Dasselbe, löslich in absolutem Alkohol, durch absoluten Aether gefällt, enthielt ebenfalls 20,9 pCt. Stickstoff.

Also die Muttersubstanz des Uropittins ist nicht ein farbloses Chromogen, wie gefabelt wird, sondern der gelbe Harnfarbstoff selbst. Niemand hat bis jetzt aus Harn ein farbloses Chromogen überhaupt, geschweige denn eines für „Urobilin" nachgewiesen.

Die Resultate von Garrod's Untersuchung sind von ihm selbst wie folgt summirt worden:

Die Farbe des Harns ist beinahe ganz, wenn nicht ausschliesslich, von Urochrom herrührend.

Die so gewöhnlich in Werken und Abhandlungen über physiologische Chemie gemachte Angabe, das „Urobilin" sei der hauptsächlichste Farbstoff des Harns, ist vollständig unrichtig.

Somit stürzt die ganze „Urobilin"-Hypothese in sich selbst zusammen, und alle die vielen sogenannten Analysen, Bestimmungen und daran geknüpften pathologischen Speculationen, z. B. die am weitesten gehende angebliche Diagnose innerer Blutergüsse aus vermehrter Urobilin - Abscheidung oder Ausscheidung, sind eben, abgesehen von ihren chemisch-technischen, unbeschreiblichen Mängeln, nur nackte Irrthümer und verlorene Mühe.

Ich würde vieler Seiten bedürfen, um alle die Beweise, die für meine Darstellung und gegen die Urobilinlehre zeugen, aufzuzählen. Ich bin aber bereit, jede Einzelheit ausführlich oder erschöpfend zu vertheidigen. Auch diese gegenwärtige Kritik der Urobilin-Hypothese zeigt den beklagenswerthen Zustand der medicinischen Chemie, wie ich ihn in mehreren kritischen Artikeln in meinem Werk „Grundzüge der anatomischen und klinischen Chemie", Berlin 1886, und in meinem neuen Werk „The Progress of Medical Chemistry, comprising its Application to Physiology, Pathology and the Practice of Medicine", London 1896, nachgewiesen habe.

Inhalts-Verzeichniss

zu Bd. CXLI—CL des Archivs[1]).

I. Namen der Verfasser.

[1]) Um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden, werden die Citate nur für die Bände der vierzehnten Folge gegeben. Für die Zahl der Gesammtreihe der Bände ist also jedesmal CXL hinzuzudenken.

Die Register für die früheren Folgen befinden sich jedesmal am Schlusse des letzten Heftes einer Folge. Für die ersten 100 Bände ist ein besonderes Register-Bändchen ausgegeben. Ein ähnliches wird demnächst auch für Bd. CI—CL erscheinen.

II. Sach-Register.

B.

C.

D.

E.

F.

G.

H.

N.

O.

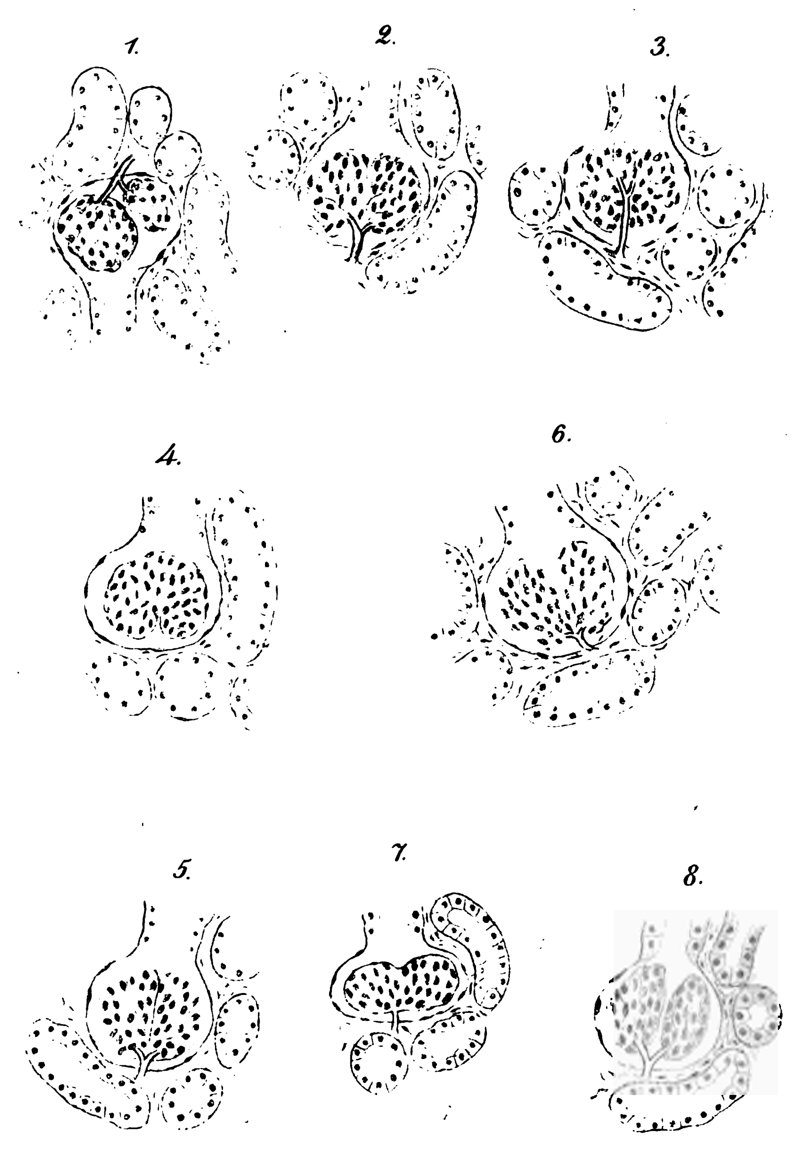
P.

R.

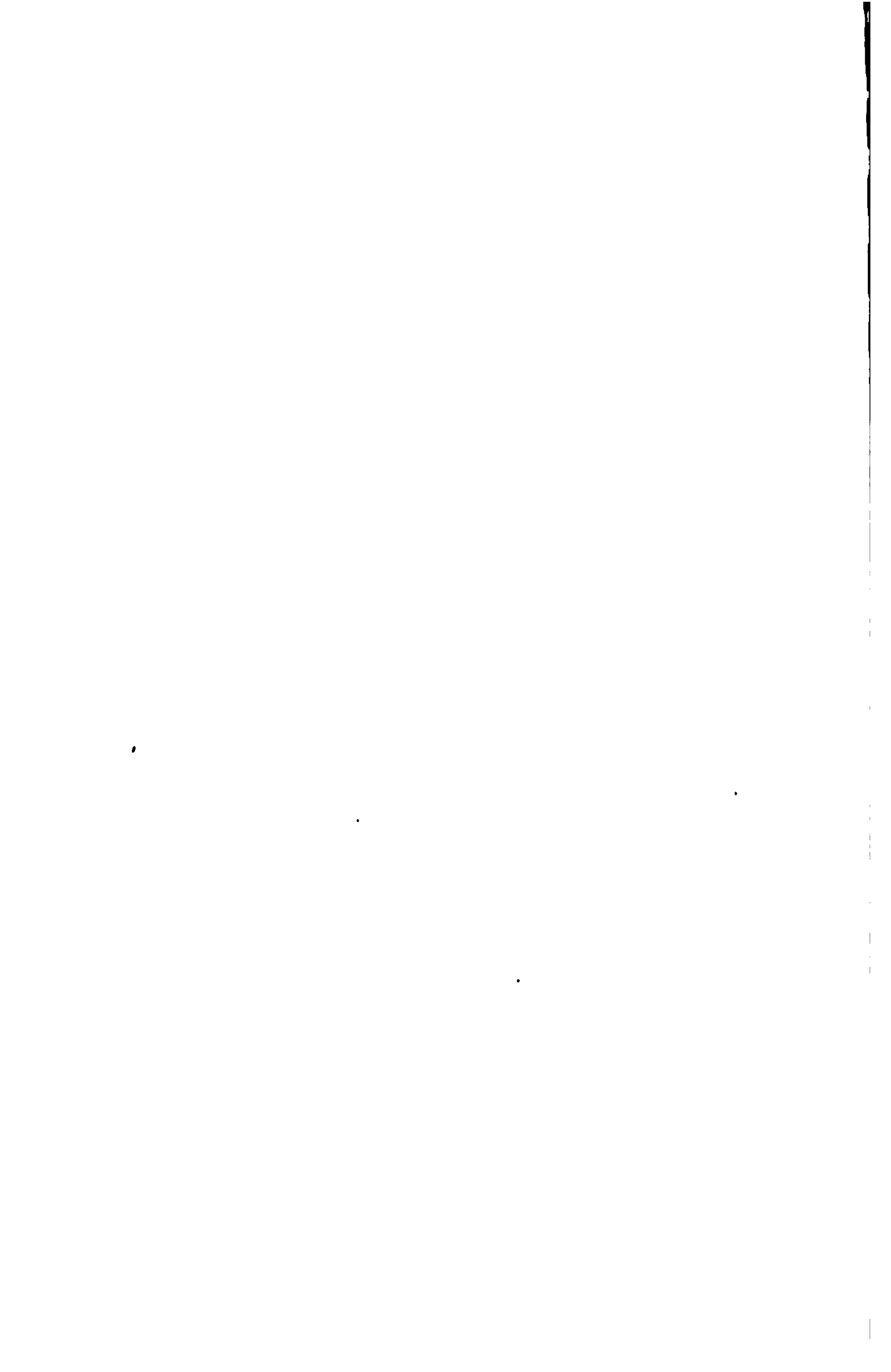
S.

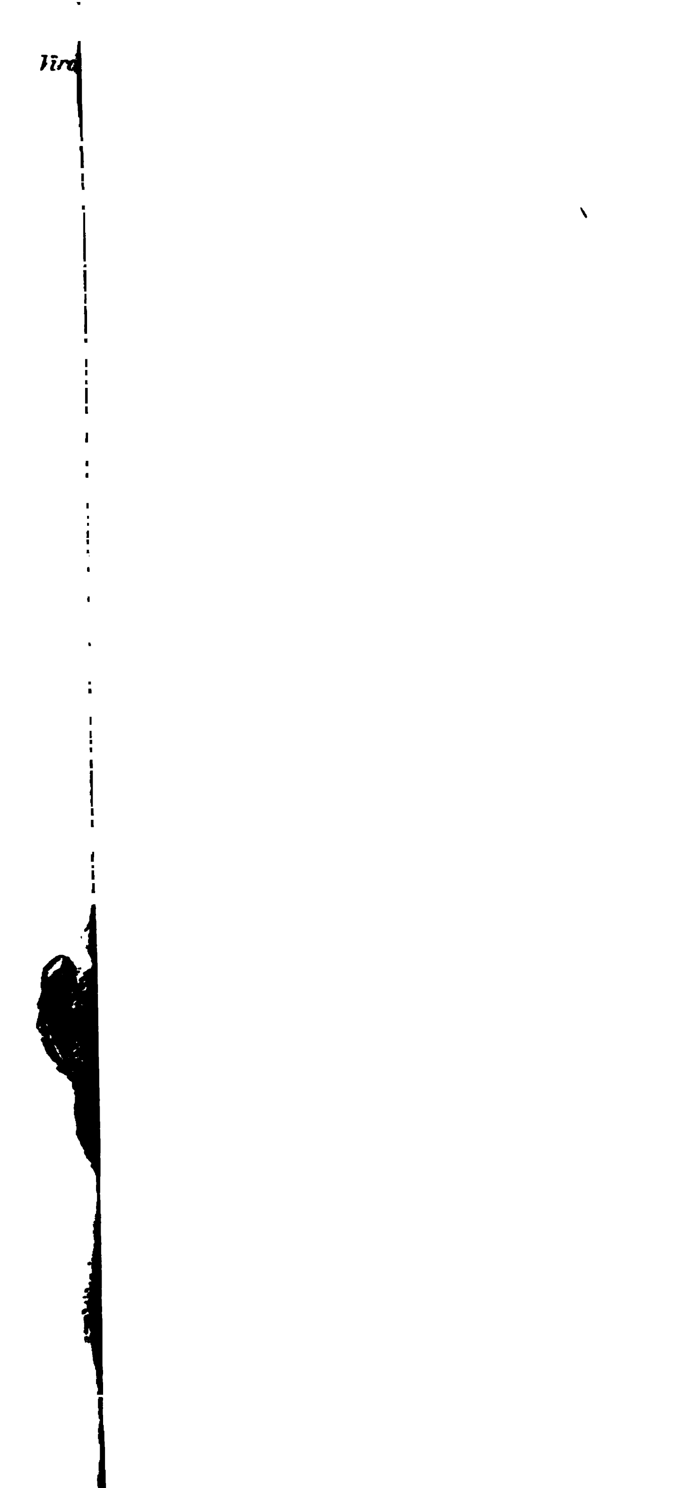
T.

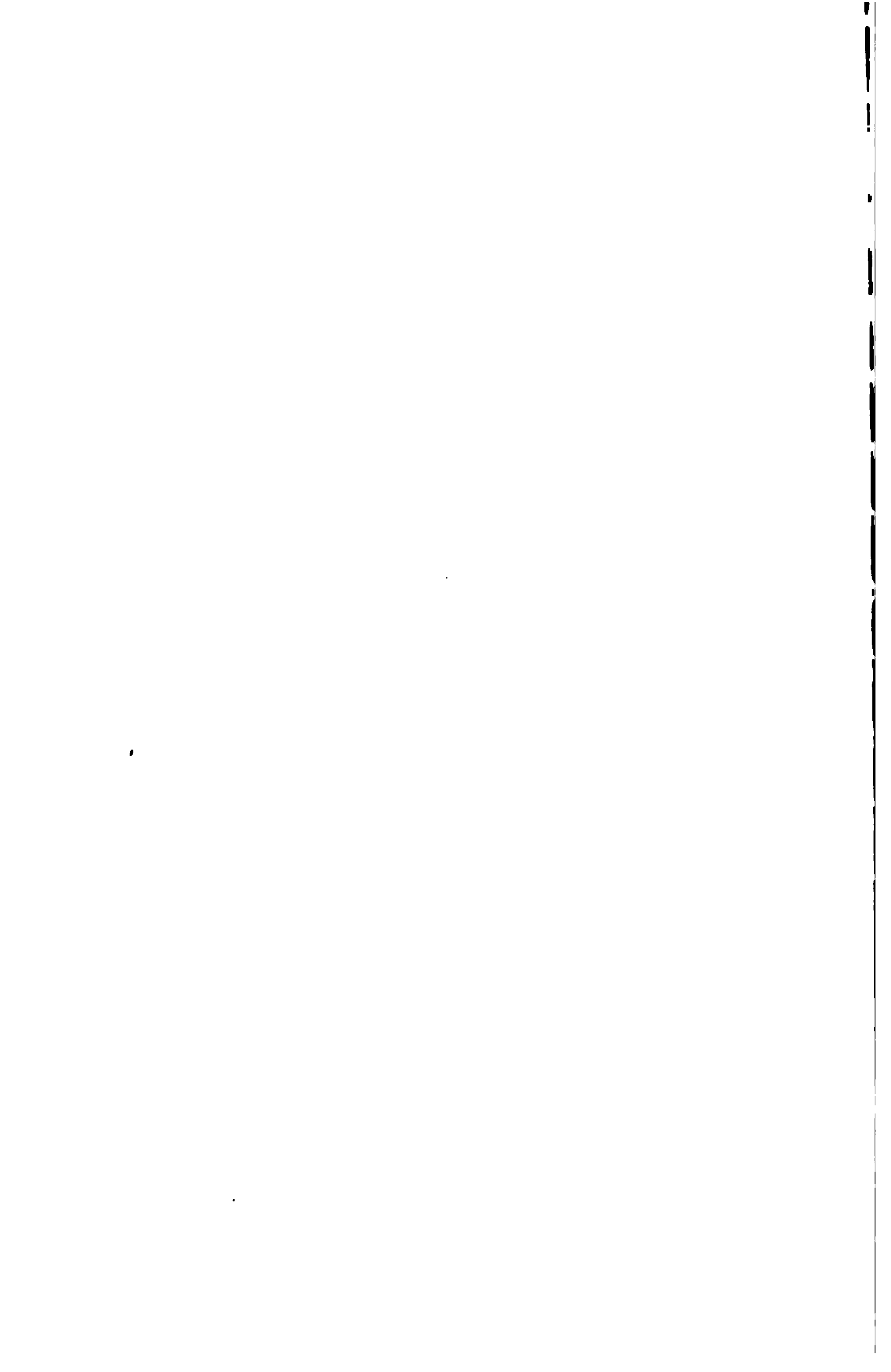
D. Hansemann.



G. Scagliosi del. W. Grohmann sc.

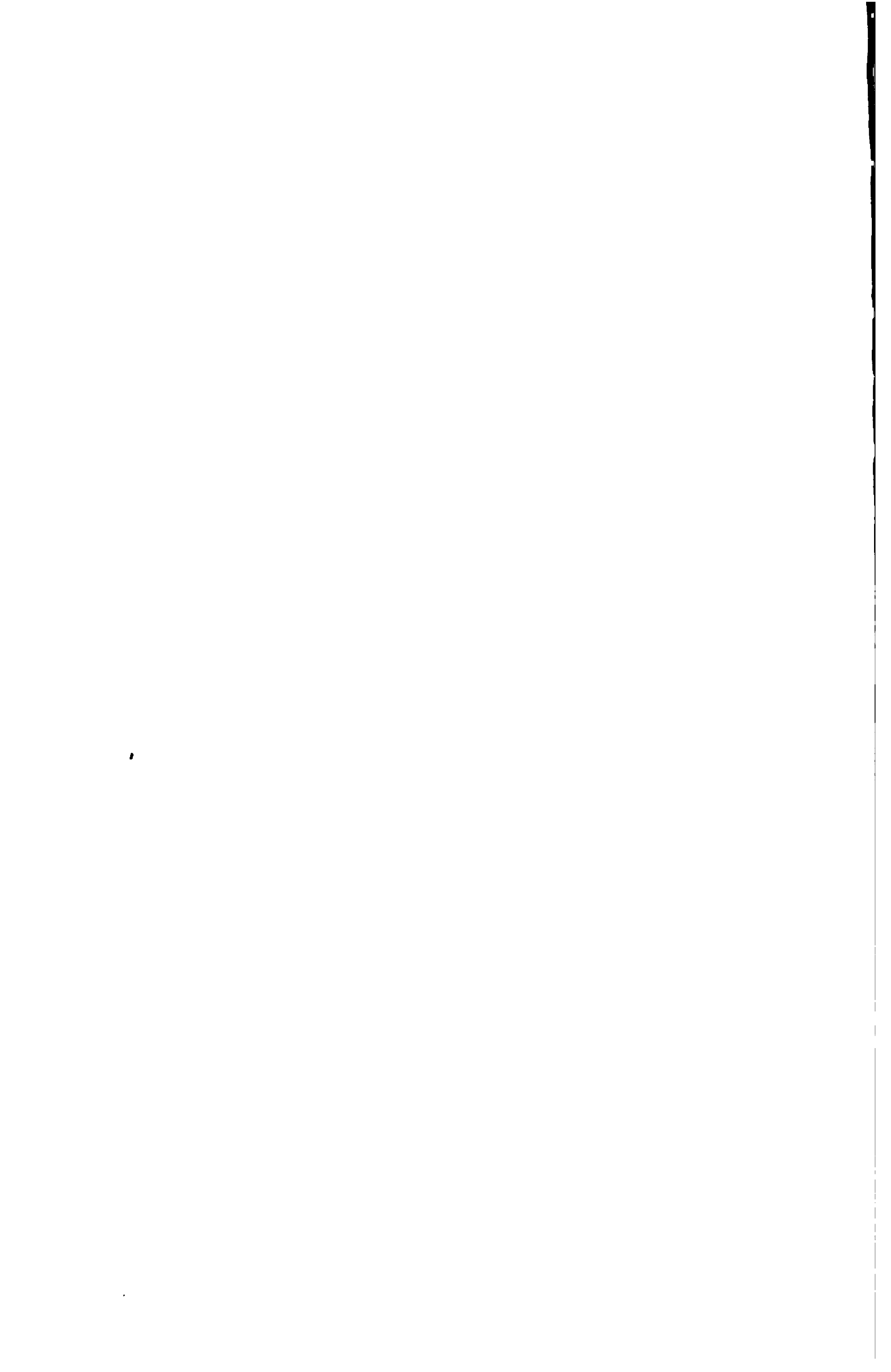


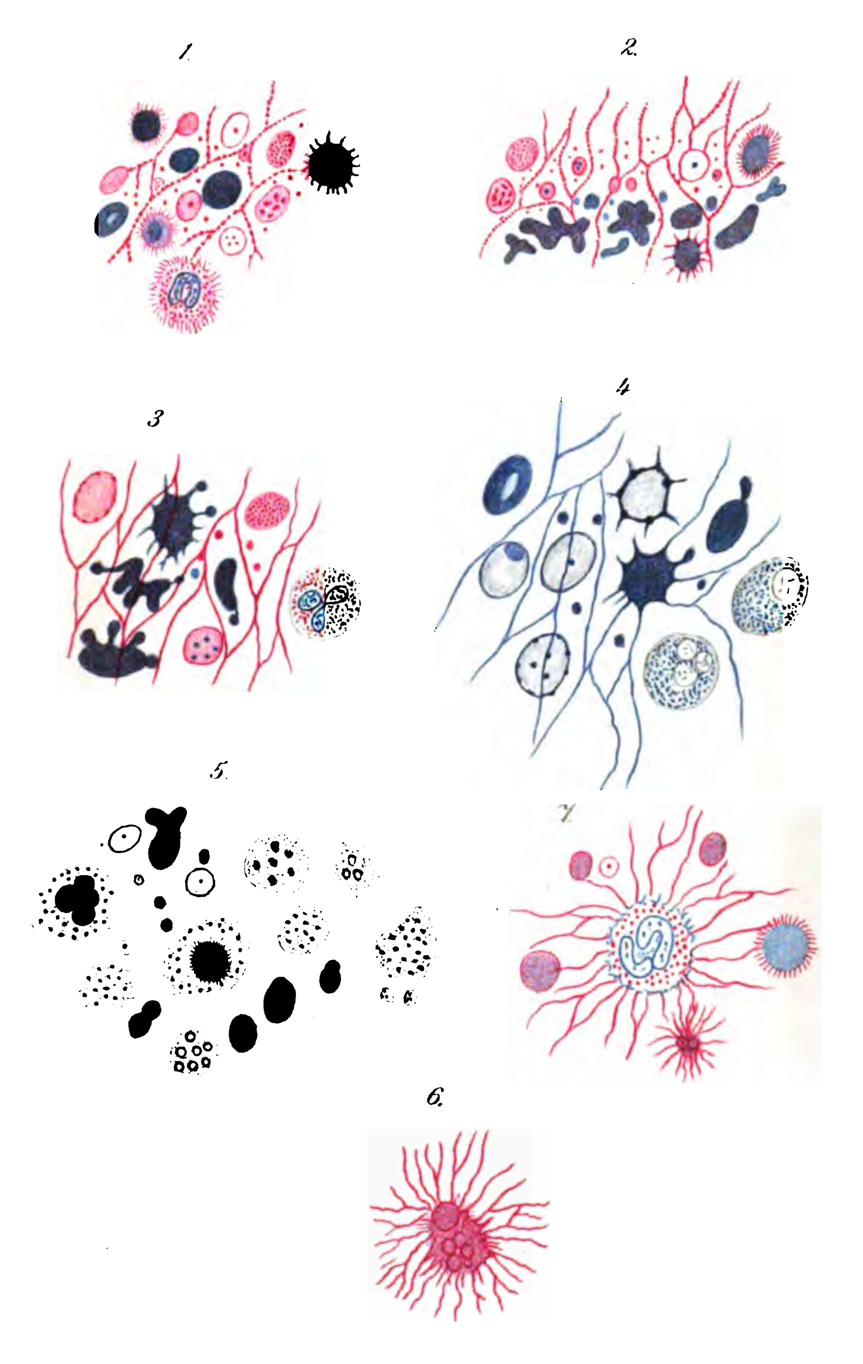




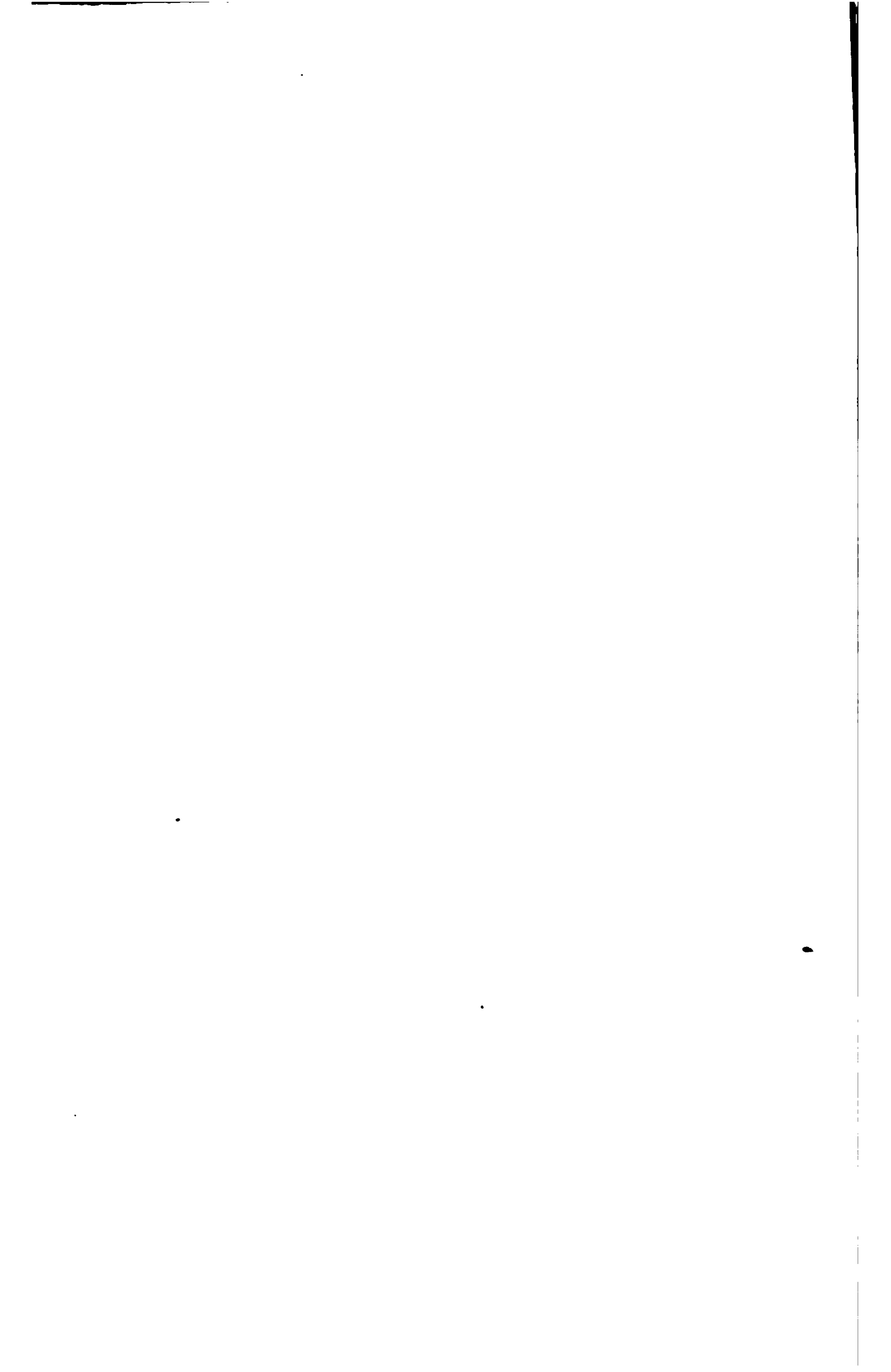
a







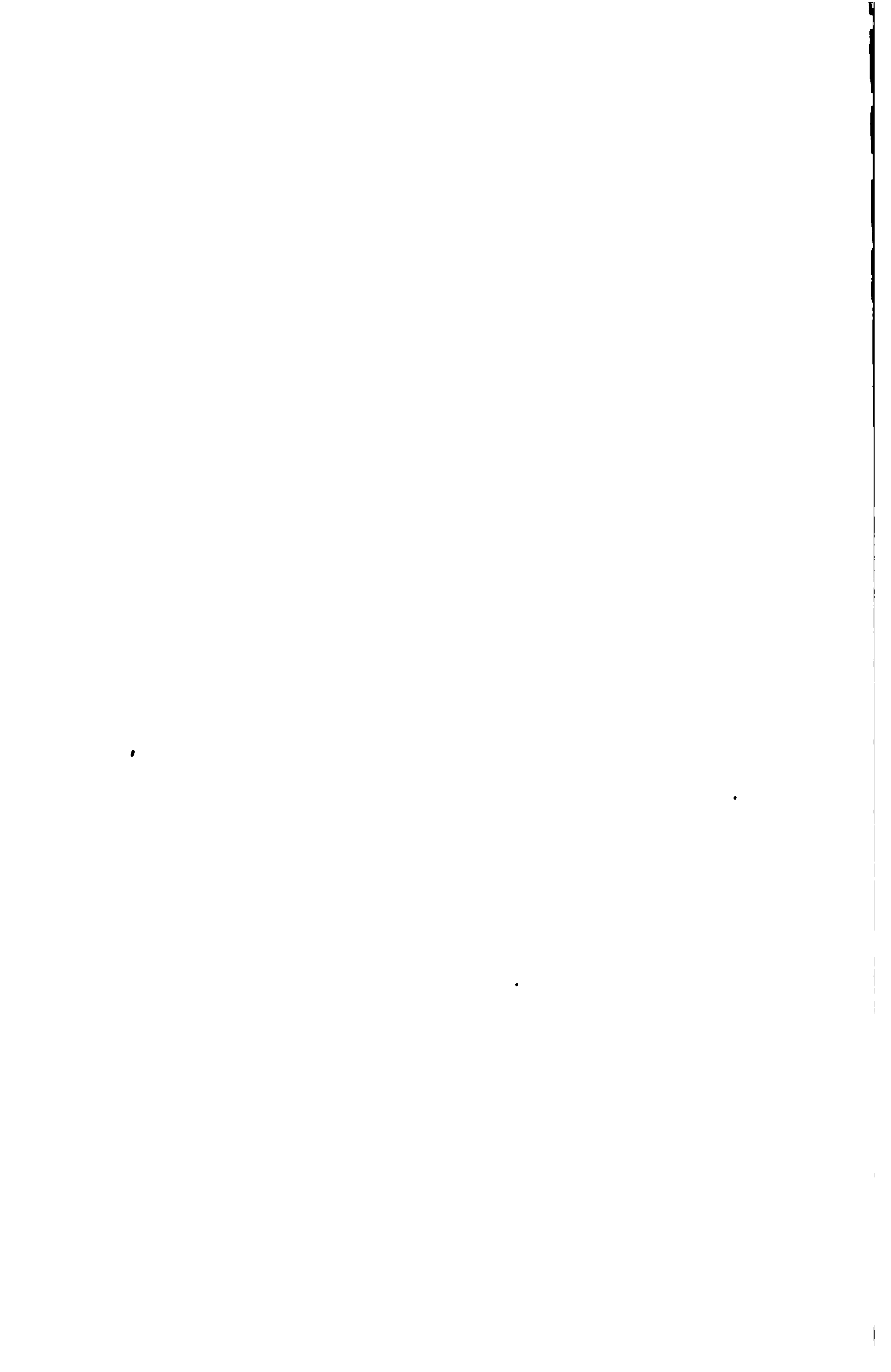
Alb. Schütze Lith. Inst. Berlin.



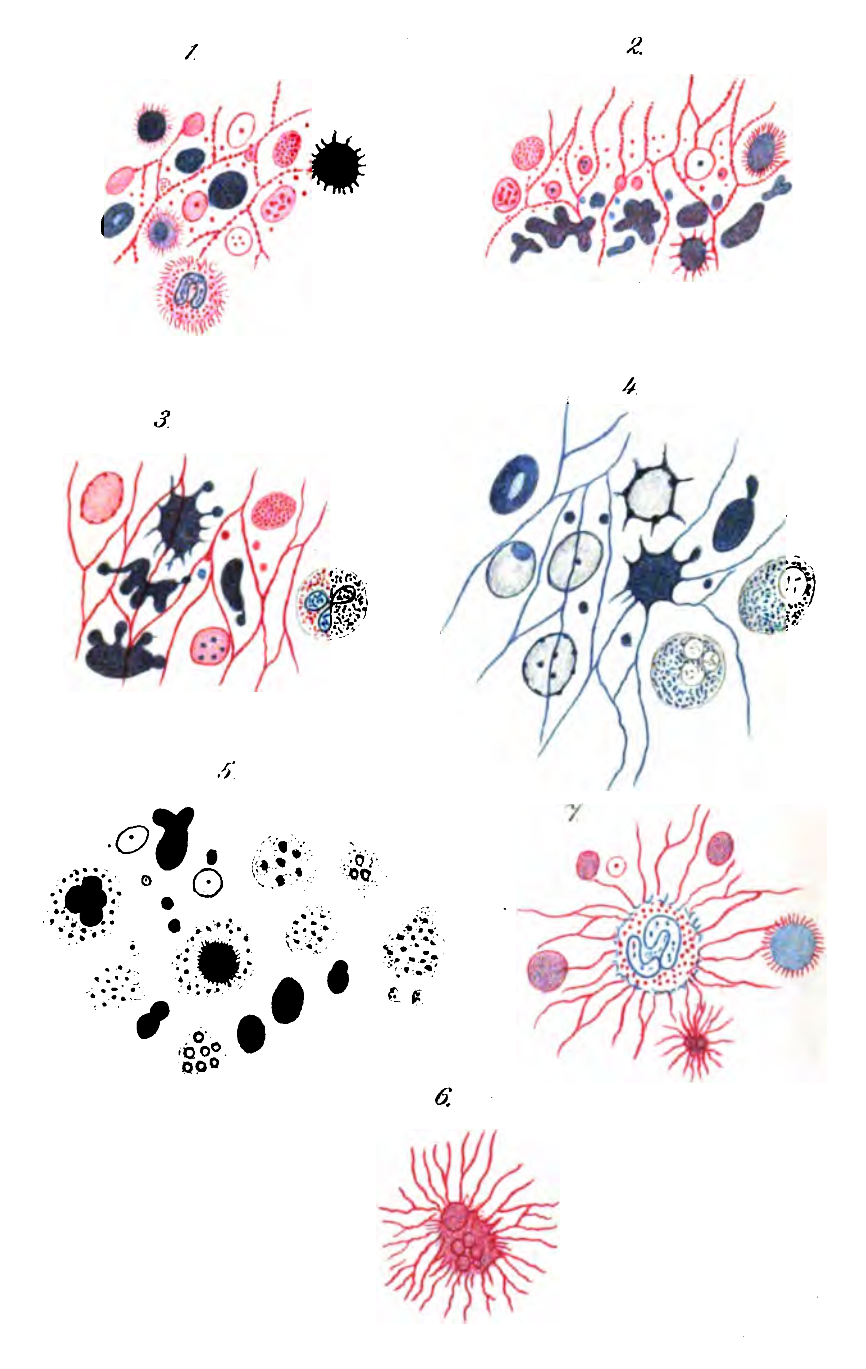
Virch

b

c



lira



Alb. Schütze Lith. Inst. Berlin.

b

c





Fig. 1 a.

Fig. 2.

Taf. XVI.

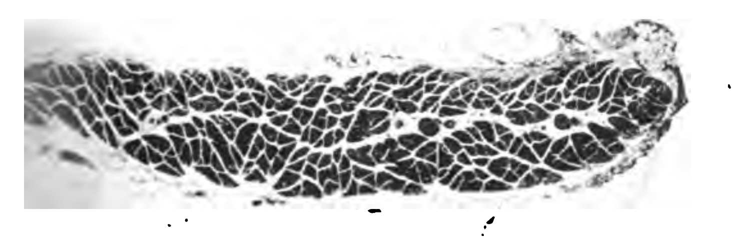
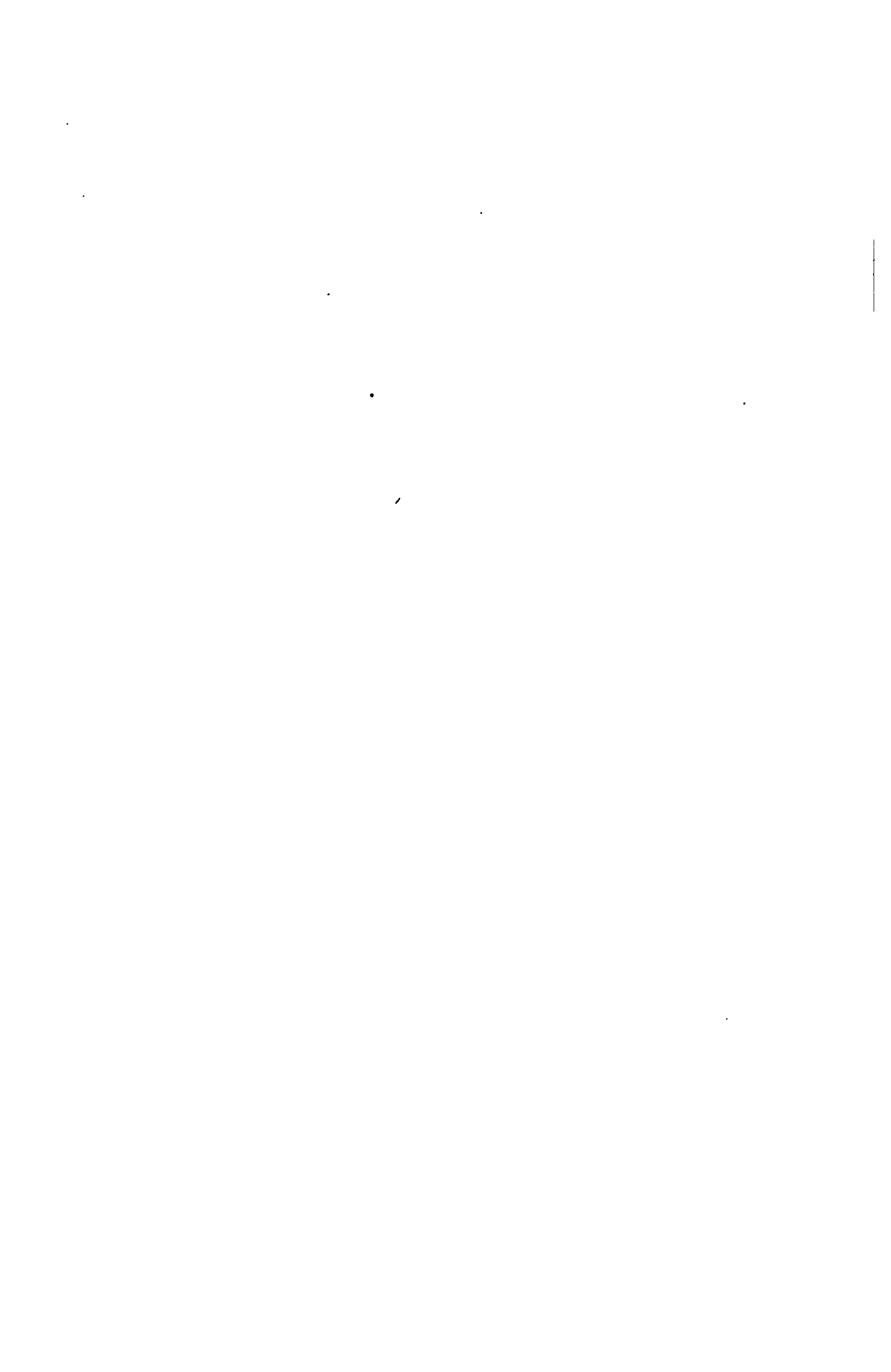
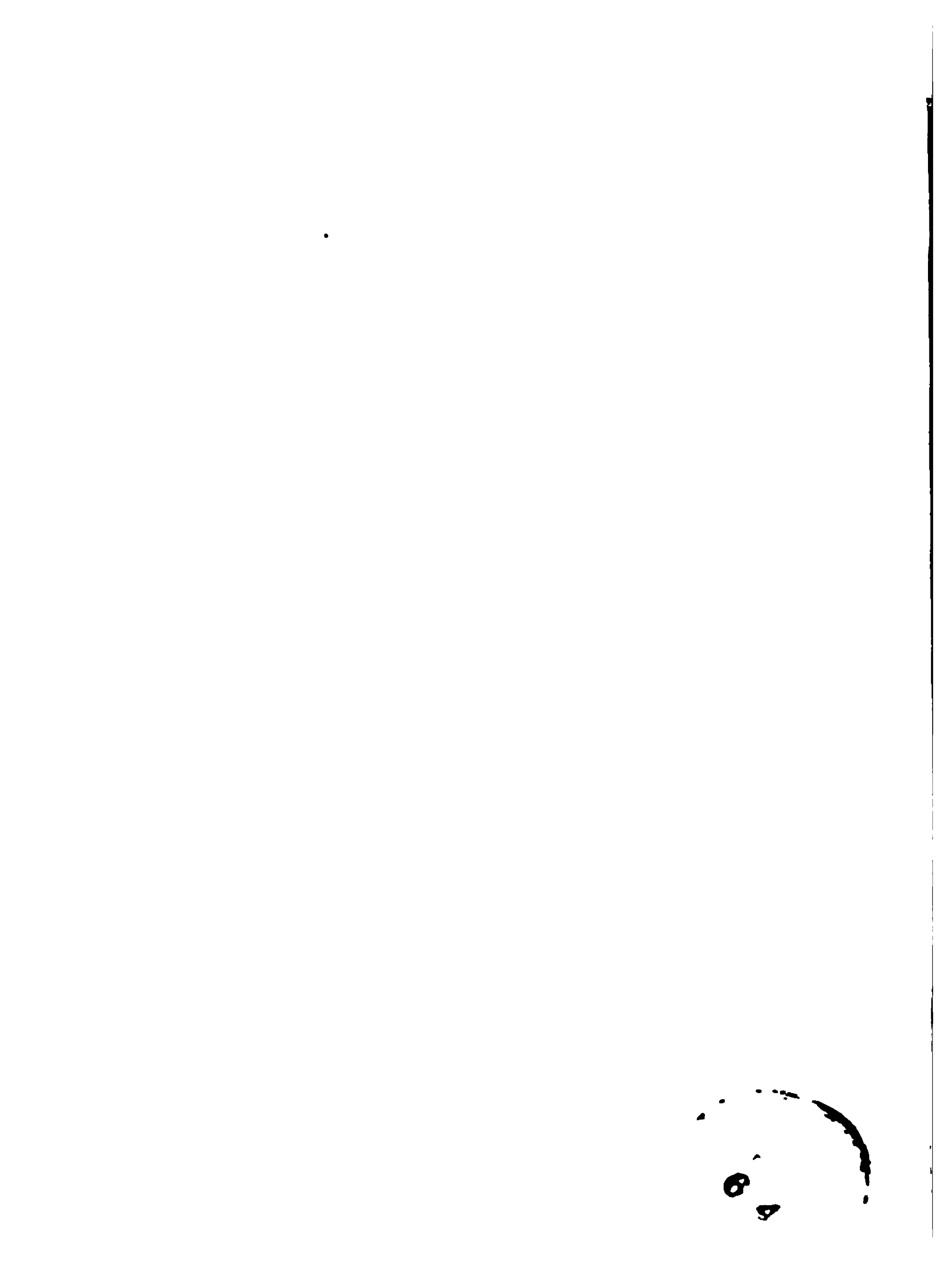


Fig. 2 b.

Fig. 3.





Date Due
